

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Helios Kliniken Schwerin
Direktoren: Dr. med O. Kannt und Prof. Dr. med. habil P. Clemens,
Lehrbeauftragter der Universitäts-Kinder und Jugendklinik Rostock

**Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität bei Frühgeborenen
mit zunehmendem postnatalem Alter
und
im Vergleich zu gesunden Reifgeborenen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Elisabeth Arndt
aus Rostock

Rostock, 2012

Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil Peter Chr. Clemens, Kinder- u. Jugendklinik
Schwerin

2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil Chr. Plath, Kinder- u. Jugendklinik
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: PD Dr.med. Jonas Denecke, Kinder- u. Jugendklinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum der Einreichung: 17.12.2012

Datum der Verteidigung: 17.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung	7
1.1 Frühgeburt und Frühgeborenes	9
1.1.1 Definitionen.....	9
1.1.2 Ätiologie.....	9
1.2 Respiratorisches System.....	10
1.2.1 Morphologische und funktionelle prä- und postnatale Entwicklung der Atmungsorgane	10
1.2.2 Atemregulation.....	12
1.3 Neonatale Atemmuster und Apnoe	17
1.3.1 Definitionen und epidemiologische Gesichtspunkte	18
1.3.2 Reflexe und spezielle Rezeptorantworten, die mit dem Auftreten der Apnoe beim Neugeborenen und Säugling assoziiert sind.....	24
2 Zielsetzung und Fragestellung.....	27
3 Kollektiv und Methoden.....	28
3.1 Kollektiv	28
3.1.1 Erfasste Daten.....	28
3.1.2 Gruppenbildung.....	29
3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
3.1.4 Datenschutz	33
3.2 Methoden.....	33

3.2.1	Geräte und Software	33
3.2.2	Ablauf der polysomnographischen Untersuchung	37
3.2.3	Messwerte.....	38
3.2.4	Aufzeichnung und Verarbeitung der erhobenen Daten	39
4	Ergebnisse	41
4.1	Vergleich der Gruppen eingeteilt nach dem Geburtsalter	41
4.1.1	Apnoeindex	42
4.1.2	Absolute Apnoedauer	44
4.1.3	Mittlere Apnoedauer.....	45
4.1.4	Maximale Apnoedauer	46
4.1.5	Signifikanz.....	46
4.2	Vergleich der Gruppen - eingeteilt nach dem Abstand der Untersuchungs- zeitpunkte voneinander.....	48
4.2.1	Gruppe 1	49
4.2.2	Vergleich der Gruppen 1-4.....	50
4.3	Vergleich der Daten mit einem Referenzkollektiv	56
4.3.1	Referenzgruppe	56
4.3.2	Vergleich unseres Untersuchungskollektives mit der Referenzgruppe.....	58
5	Diskussion	63
6	Schlussfolgerungen	85
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	86
8	Literaturverzeichnis.....	88
	Anhang.....	104
	Thesen.....	10417
	Eigenständigkeitserklärung.....	1178
	Lebenslauf.....	119
	Danksagung	120

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Atemregulation	15
Abb. 2: Schematische Darstellung einer zentralen Apnoe	18
Abb. 3: Schematische Darstellung einer obstruktiven Apnoe	19
Abb. 4: Schematische Darstellung der Anbringung des EEG, EMG und EOG, modifiziert nach [60]	35
Abb. 5: Verteilung des Untersuchungskollektivs nach dem Gestationsalter bei Geburt	42
Abb. 6: Entwicklung des Apnoeindex abhängig von BGA und EGA	43
Abb. 7: Entwicklung der absoluten Apnoedauer abhängig von BGA und EGA	44
Abb. 8: Entwicklung der mittleren Apnoedauer abhängig von BGA und EGA	45
Abb. 9: Entwicklung der maximalen Apnoedauer abhängig von BGA und EGA	46
Abb. 10: Untersuchungskollektiv – Aufgliederung nach dem Untersuchungs- zeitpunkt	48
Abb. 11: Apnoeindex zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	51
Abb. 12: Absolute Apnoedauer zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	52
Abb. 13: Mittlere Apnoedauer zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	53
Abb. 14: Maximale Apnoedauer zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	54
Abb. 15: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich des Apnoeindex	58
Abb. 16: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich der absoluten Apnoedauer	59
Abb. 17: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich der mittleren Apnoedauer	60
Abb. 18: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich der maximalen Apnoedauer	61
Abb. 19: Berechnung der benötigten Zeit der Frühgeborenen in Gestationswochen bis zum Erreichen einer stabilen Respiration	69
Abb. 20: Ätiologische Faktoren der Apnoe bei Frühgeborenen nach [46]	74

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ätiologische Faktoren der Frühgeburtlichkeit [21,16].....	9
Tab. 2: Unterschiede in der Apnoedefinition verschiedener Autoren nach [82]....	21
Tab. 3: Prozentualer Anteil weiterer Diagnosen des Gesamtkollektivs	29
Tab. 4: BGA - Signifikanzprüfung	47
Tab. 5: EGA - Signifikanzprüfung	47
Tab. 6: Gruppe 1 - Mittelwerte	49
Tab. 7: Ergebnisse der Signifikanzprüfung zum Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv	55
Tab. 8: Referenzgruppe	56
Tab. 9: Vergleich der Referenzgruppe (RG) mit Daten aus der Literatur (L)	57
Tab.10: Ergebnisse der Signifikanzprüfung – Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv	62

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ALTE	apparent life threatening event
ANS	Atemnotsyndrom
AOI	Apnea of infancy
AOP	Apnea of prematurity
AS	active sleep
B	Bradykardie
BGA	Birth gestational age
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bpm	beats per minute
BRAC	basic rest activity cycle
ca.	circa
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
D	Desaturation
DRG	dorsale respiratorische Gruppe
EEG	Elektroenzephalogramm
EGA	Examination gestational age
EKG	Elektrokardiogramm
ELBW	Extremely Low Birth Weight
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FG	Frühgeborene
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GERD	gastroesophageal reflux disease
h	Stunde
HCl	Chlorwasserstoff
HCO₃	Hydrogencarbonat

LBW	Low Birth Weight
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N.	Nervus
NREM	non-rapid eye movement
p	Signifikanzwerte (probability value)
PaO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PRG	pontine respiratorische Gruppe
QS	quiet sleep
REM	rapid eye movement
RG	Reifgeborene
RSV	respiratory syncytial virus
s	Sekunden
SIDS	Sudden infant death syndrom
SSW	Schwangerschaftswochen
VLBW	Very Low Birth Weight
VRG	ventrale respiratorische Gruppe
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

„Die wichtigste Voraussetzung für das Überleben eines neugeborenen Kindes ist seine bereits vollständig an das extrauterine Leben angepasste Atemfunktion.“ [1]

Dieses Zitat verdeutlicht sehr schön die vitale Bedeutung der funktionellen Stabilität des respiratorischen Systems in der Neonatalperiode. In die Regulation des Atmungssystems greifen im Zuge der Entwicklung des Neugeborenen enorme Reifungs- und Wachstumsprozesse ein. Dabei vollziehen sich in dem Aufbau und der Mechanik des peripheren Atemapparates, eng damit verbunden aber auch in der nervösen Steuerung, schwerwiegende Veränderungen [2]. Ein sehr wichtiges Thema in diesem Zusammenhang ist das Auftreten von Apnoen. Durch ihre Assoziation mit Desaturationen bergen sie das Risiko von hypoxischen, potenziell gefährlichen Effekten auf das Hirngewebe [3]. Immer wieder wurde auch die Vermutung geäußert, dass eine Verbindung zwischen Apnoen bei Neugeborenen und Säuglingen und einer Frühsterblichkeit [4,5] bzw. dem Auftreten des plötzlichen Kindstodes (SIDS) bestünde [6,7,8]. Dieser wiederum wird für etwa die Hälfte der Todesfälle im Säuglingsalter verantwortlich gemacht [9]. 1996 gelang es Schlüter einen Zusammenhang nachzuweisen. In einer großen Longitudinalstudie mit 4268 Säuglingen zeigten sie, dass später an SIDS verstorbene Kinder im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv eine höhere Frequenz von Apnoen hatten. Auch die mittlere und maximale Dauer dieser Atemaussetzer zeigte sich in dieser Gruppe erhöht [10]. Die von Schlüter untersuchten Parameter sind auch Untersuchungsgegenstand dieser Promotionsarbeit. Wir legten unser Augenmerk dabei jedoch auf die Inzidenz von Apnoen in verschiedenen Altersstufen in der Neonatal- und Postneonatalperiode. Hierzu untersuchten wir von Januar 2001 bis Dezember 2006 Neugeborene und Säuglinge mit einem Geburtsalter zwischen der 24. und 41. Schwangerschaftswoche polysomnographisch. In die Auswertung gingen 1546 Befundberichte ein. Im Speziellen beschäftigten wir uns mit der zeitlichen und quantitativen Entwicklung der beobachteten Parameter bei Frühgeborenen. Denn zum einen ist die Inzidenz der Apnoe bei kleinen Frühgeborenen besonders

hoch [11]. Zum anderen ist es aber auch die steigende Zahl des relativen Anteils Frühgeborener an den Kindern insgesamt, die unser Interesse auf diesen Schwerpunkt lenkte. So liegt die Frühgeborenenrate in Deutschland derzeit bei 7-8 % aller Schwangerschaften [12]. Die technischen Fortschritte in der peri- und neonatalen Intensivmedizin ermöglichen zunehmend auch das Überleben extrem unreifer Frühgeborener. In einer der ersten gezielten Analysen zur Sterblichkeit von Frühgeborenen beschrieb Ylppö 1919 noch eine Mortalität von 95 % der im 6. Monat geborenen Kinder, hauptsächlich als Folge von „asphyktischen Anfällen“ [13]. Während die neonatale Mortalität in den 1970er Jahren noch 17 ‰ in Deutschland ausmachte, beträgt sie seit etwa 1990 nur noch 4 ‰ [14]. Gerade die kleinen Frühgeborenen weisen aber große Probleme in der postnatalen Adaptation auf [15]. Sie neigen überproportional häufig zu schweren Apnoen. Diese wiederum können zu einer Reihe mentaler und physischer Defizite führen [4,16,17,18,19,20]. Um diese auf ein möglichst geringes Niveau zu minimieren, gilt es, früh die Risikofaktoren zu eruieren, um durch eine rechtzeitige Therapie das Outcome der Kinder zu verbessern [4].

In Anbetracht dieser Zusammenhänge möchten wir mit der vorliegenden Arbeit einen Beitrag zur weiteren Aufklärung der Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität bei Frühgeborenen, insbesondere im Vergleich zu reifen Neugeborenen, leisten.

1.1 Frühgeburt und Frühgeborenes

1.1.1 Definitionen

Alle Kinder, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren werden, bezeichnet man als Frühgeborene. Diese Schwangerschaftsdauer entspricht einem Gestationsalter von weniger als 260 Tagen. Das Gestationsalter ist als zeitliche Länge der Schwangerschaft vom ersten Tag der letzten normalen Menstruation der Mutter bis zur Geburt definiert und beträgt normalerweise 281 Tage [14,21,22]. Nach dem Geburtsgewicht werden Frühgeborene eingeteilt in LBW (Low Birth Weight) mit einem Gewicht < 2500 g, VLBW (Very Low Birth Weight) < 1500 g und ELBW (Extremely Low Birth Weight) < 1000 g [23,24].

1.1.2 Ätiologie

Die Ursachen der Frühgeburt sind mannigfaltig. Man unterscheidet sozio-ökonomische Ursachen, allgemeine und schwangerschaftsbedingte Erkrankungen der Mutter, Erkrankungen und Fehlbildungen des Uterus, der Zervix oder des Genitale und vom Kind ausgehende Ursachen. Ein weiterer wichtiger Grund für ein frühzeitiges Ende einer Gravidität ist die Mehrlingsschwangerschaft [25,24,21]. Eine Zusammenfassung ätiologischer Faktoren ist in der folgenden Tabelle (Tab. 1) wiedergegeben.

<i>Erkrankungen der Mutter</i>	<i>Harnwegsinfekte, systemische Infektion, Vaginitis, Chorionamnionitis, Stress, Gerinnungsstörungen, HELPP-Syndrom</i>
<i>Plazentastörungen</i>	<i>Plazenta previa, Präeklampsie, Abruption placentae</i>
<i>Fetale Besonderheiten</i>	<i>Fehlbildungen, Chromosomenanomalien, Alloimmunopathien, Mehrlingsschwangerschaften</i>
<i>Uteruspathologie</i>	<i>Fehlbildungen, Myome, Zervixinsuffizienz</i>

Tab. 1: Ätiologische Faktoren der Frühgeburtlichkeit [21,16]

1.2 Respiratorisches System

1.2.1 Morphologische und funktionelle prä- und postnatale Entwicklung der Atmungsorgane

Die Reifung der Atmung wird als ein das fetale und neonatale Leben überbrückender Prozess beschrieben [26]. Die Entwicklung des respiratorischen Systems des Embryos beginnt um den 24. Tag der Gravidität. Hier ist erstmals die Anlage des Bronchialbaumes in Form einer Ausbuchtung des Entoderm Schlauches zu erkennen. Schon zwei bis vier Tage später entwickeln sich daraus zwei Primäräste, die späteren Hauptbronchien. Bis zur 16. Schwangerschaftswoche geht deren weitere dichotome Differenzierung sehr rasch, wird dann aber langsamer und ist pränatal noch nicht abgeschlossen. Zeitgleich zu der Entwicklung dieser als Bronchiengenerationen bezeichneten Verzweigungen des Bronchialsystems kommt es zum Einwachsen von Mesenchymzellen in die Umgebung. Die sich hieraus entwickelnden Stützelemente erreichen in der 27. Schwangerschaftswoche die für die Atemmechanik erforderliche Funktionsfähigkeit. Bereits zwei Wochen zuvor ist die Entwicklung der Bronchialdrüsen abgeschlossen. Die eigentlichen Alveolen treten ab der 24. Schwangerschaftswoche auf. Ihre Quantität steigert sich noch Jahre nach der Geburt. In den ersten acht Lebensjahren kommt es zu einer Zunahme von ca. 24 auf 300 Millionen Alveolen [27]. Auf Grund der relativ langsamen Differenzierung der einzelnen Elemente und des späten effektiven Anschlusses des Organs an die fetale Blutzirkulation wird die Lunge als eines der am langsamsten reifenden Organe in der Embryo- und Fetogenese angesehen. Erst ab dem 7. Monat seien ausreichend Kapillaren und Alveolen vorhanden, um das selbstständige Überleben des Neugeborenen zu ermöglichen [28].

Intrauterin ist die fetale Lunge mit Flüssigkeit gefüllt. Bereits ab der 7. [29] bis 11. [30] Schwangerschaftswoche können Atembewegungen beobachtet werden. Man geht davon aus, dass diese frühe Atemaktivität von der Rückenmarksebene aus initiiert wird, da man zeigen konnte, dass sie persistiert, wenn eine Dissektion auf Höhe von C₁ erfolgt. Mit einer Zunahme des Gestationsalters nehmen diese

zufälligen tonischen Aktivitäten des Zwerchfells aber ab und der Anteil zentral ausgelöster, phasischer Zwerchfellaktivität nimmt zu. Die Atembewegungen treten also vorerst nur intermittierend auf und sind durch Hypoxie hemmbar. Es wird aber vermutet, dass sie für die Entwicklung der Lunge sehr wichtig sind [26,29,31,32]. Im Rahmen des Geburtsvorganges und der einsetzenden Wehentätigkeit kommt es zur Reduktion einer pränatal bestehenden Chloridsekretion in die Alveolen und Natrium wird anstelle dessen resorbiert. Hierfür sind epitheliale Natriumkanäle im Alveolarraum verantwortlich. Diese Kanäle sind bei Frühgeborenen zum Teil noch nicht vollständig ausgebildet. Daher kann es hier zu einer verlangsamten Resorption von Fruchtwasser in der Lunge kommen. Dieser Mechanismus spielt in der Pathogenese des frühkindlichen Atemnotsyndroms eine große Rolle [33,166]. Des Weiteren kommt es während des Geburtsvorgangs, bedingt durch eine Kompression der kindlichen Lunge mit einem Druck von ca. 60 mmHg [34], zum Auspressen der Flüssigkeit aus den Atemwegen. Etwa 40 ml pulmonales Volumen stehen in der Folge für die postnatale Ventilation zur Verfügung. Die ersten Atemzüge werden durch die sich postnatal entwickelnde Hyperkapnie, Hypoxie und Azidose [35] sowie afferente Impulse von Temperatur-, Druck- und Schmerzrezeptoren an das Atemzentrum ausgelöst [31,35]. Der erste Atemzug erfolgt in der Regel 10-20 Sekunden nach der Geburt. Ihm folgt eine zunächst unregelmäßige Atmung, welche sich anschließend langsam in ein regelmäßiges Atemmuster umwandelt. Direkt nach der Geburt kommt es, nach einer bis zu 30 Sekunden langen apnoischen Phase, zu ein paar der Schnappatmung ähnelnden Atemzügen. Nach einigen Minuten geht dieses Atemmuster in eine hochfrequente Atmung mit 60-80 Atemzügen pro Minute über. Es dauert ca. elf Minuten, bis das Neugeborene einen Sauerstoffpartialdruck erreicht, welcher an der unteren Normgrenze des einjährigen Säuglings liegt [36]. Nach einer halben Stunde ist der diaplazentare auf den alveolären Gasaustausch umgestellt [31]. Die intrauterinen Atembewegungen, die einstmals nur dem „Training“ und der Reifung der Lunge dienten, sind nun lebensnotwendig. Die Umstellung des Gasaustausches verlangt eine Adaptation des Neugeborenen an ein wesentlich höheres Sauerstoffangebot, aber auch an einen zwei- bis dreimal so hohen Energieverbrauch. Um diesen geänderten Anforderungen gerecht zu werden, kommt

es zum Umschalten („resetting“) der zum Geburtszeitpunkt vollständig entwickelten peripheren Chemorezeptoren auf ein entsprechend höheres PaO_2 -Niveau. Auch die Erregungsschwellen der CO_2 -Rezeptoren passen sich allmählich an [35]. Die Umstellung der unregelmäßigen, nur auf bestimmte Schlafphasen beschränkten, fetalen Atmung auf eine kontinuierliche Atmung scheint nach neueren Untersuchungsergebnissen aber vor allem durch die Kombination des Absinkens der Körpertemperatur postnatal und das Ansteigen des PaCO_2 bedingt zu sein [24,29,30,31,34,37,38].

1.2.2 Atemregulation

1.2.2.1 Atemzentrum

Die Regulation der Atmung nach der Geburt findet primär zentral statt [39]. Sie ist im Hirnstamm, im Bereich der Medulla oblongata und Teilen der Pons lokalisiert. In der ventrolateralen Medulla oblongata bildet die ventrale respiratorische Gruppe (VRG) bilateral eine longitudinale Säule aus sechs verschiedenen respiratorischen Neuronengruppen entlang des Nucleus ambiguus. Diese sind über aktivierende und inhibierende Synapsen verbunden. Im apikalen Bereich der VRG befindet sich der sogenannte „Prä-Bötzinger-Komplex“, welcher als Rhythmusgenerator der Atmung angesehen wird [40]. Eine Vielzahl benachbarter chemosensibler Strukturen ist über Interneurone mit den Neuronen der VRG verknüpft und somit in die Funktionalität des respiratorischen Netzwerkes eingebunden. Weitere respiratorische Neurone liegen ebenfalls bilateral in den ventralen Anteilen des Nucleus tractus solitarius. Sie werden als dorsale respiratorische Gruppe (DRG) bezeichnet und sind Ausgangspunkt retikulospinaler inspiratorischer und expiratorischer Afferenzen zu spinalen Motoneuronen der Atemmuskulatur.

Die an der Ruheatmung beteiligte Muskulatur wird bezüglich ihrer Funktion in zwei Gruppen eingeteilt. Zum einen die inspiratorisch wirksamen Musculi scaleni, intercostales externi, intercartilaginei und serrati posteriores superiores und inferiores

sowie das Diaphragma. Zum anderen die an der Expiration beteiligten Musculi intercostales interni, transversus thoracis und subcostalis. Die Neurone der DRG erhalten afferente Impulse aus den Atemwegen und dem Herz-Kreislauf-System. Über eine respiratorische Mitinnervation bestimmter Hirnnervenkerne wird eine atemsynchrone Tonusänderung der Zungen-, Pharynx-, Bronchial- und Larynxmuskulatur ermöglicht, die wiederum die Reduzierung des inspiratorischen Strömungswiderstandes bewirkt. Ein dritter Komplex respiratorischer Neurone, die pontine respiratorische Gruppe (PRG), befindet sich in den Nuclei parabrachialis und Kölliger-Fuse. Sie üben wichtige inhibitorische Einflüsse auf das medulläre respiratorische Netzwerk aus, sind jedoch selbst nicht direkt an der Rhythmogenese beteiligt [29,38,43,44,45,46,47,48]. Die unwillkürliche Beeinflussung der Atmung, auch als „Bewusstseins-Stimulus“ bezeichnet, ist vom Bewusstseins-Zustand abhängig [41]. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit der willkürlichen Modifizierung des Atemablaufs, wie zum Beispiel beim Husten, Schlucken oder der Phonation. Dieses von Phillipson als verhaltensgesteuert bezeichnetes Steuerungselement, erstreckt sich in kortikalen Vorderhirnstrukturen. Den Gegenpart zu diesem System bezeichnet er als metabolisches oder autonomes Element. Er beschreibt diese beiden Elemente als anatomisch separat, aber funktionell integriert und ordnet jedem drei Basiselemente im Sinne von Kontrollebenen zu: die zentralnervöse Systemkontrolle, den Effektor und den Sensor [42].

1.2.2.2 Atemrezeptoren

Bei den Rezeptoren, die in der Regulation des respiratorischen Systems von Bedeutung sind, unterscheidet man Chemo- und Mechanorezeptoren. Erstere werden wiederum in zentrale und periphere unterteilt.

Die zentralen Chemorezeptoren befinden sich an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata [49] und vermutlich auch direkt im respiratorischen Netzwerk [50,51]. Werden sie stimuliert, kommt es zu einem Anstieg der Atemfrequenz und

-amplitude. Diese Effekte werden durch die mit dem CO₂-Anstieg einhergehende Dilatation cerebraler Gefäße begünstigt. Die Exzitation der zentralen Chemo-rezeptoren erfolgt durch einen Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration in der sie umgebenden Flüssigkeit, das heißt im Liquor cerebrospinalis oder in der Extrazellulärflüssigkeit [22,37,49]. Zu einem solchen Anstieg kommt es durch vermehrte Diffusion von Kohlenstoffdioxid durch die Blut-Hirn-Schranke bei Hyperkapnie.

Die peripheren Chemorezeptoren befinden sich in den Glomera carotica - an der Gabelung der A. carotis communis in A. carotis interna und externa - und aortica, im Aortenbogen sowie im Bereich der rechten Arteria subclavia [52]. Ihre Entladungsfrequenz wird durch Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose gesteigert. Nur sie können bei einer Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes direkt das Atemzentrum stimulieren [53].

Zu der Gruppe der Mechanorezeptoren zählen die Dehnungsrezeptoren, welche in der glatten Muskulatur der Atemwege lokalisiert sind. Werden sie erregt, kommt es zu einer vagal vermittelten Hemmung der Inspiration. Des Weiteren sind sie an der Auslösung einer Vielzahl von Reflexen beteiligt. Dazu gehören unter anderem der Hering-Breuer-Reflex, aber auch eine reflexbedingte Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes, eine Bronchodilatation und ein Anstieg der Herzfrequenz. Eine weitere Gruppe der Mechanorezeptoren sind die sogenannten Irritationsrezeptoren. Hier unterscheidet man wiederum die C-Rezeptoren von in den Wänden pulmonaler Kapillaren vorkommenden J-Rezeptoren. Diese werden vor allem durch eine vermehrte Füllung der selbigen erregt. Die C-Rezeptoren, die durch Staub, Kälte oder Gase stimuliert werden, befinden sich im Epithel der Bronchien und Trachea. In einer besonders hohen Dichte kommen sie im Bereich der Karina vor. Neben Atemhemmung kann die Stimulation von Irritationsrezeptoren auch zu Hustenreiz, Tachydyspnoe, Bronchokonstriktion und Bradykardie führen [29,54,55].

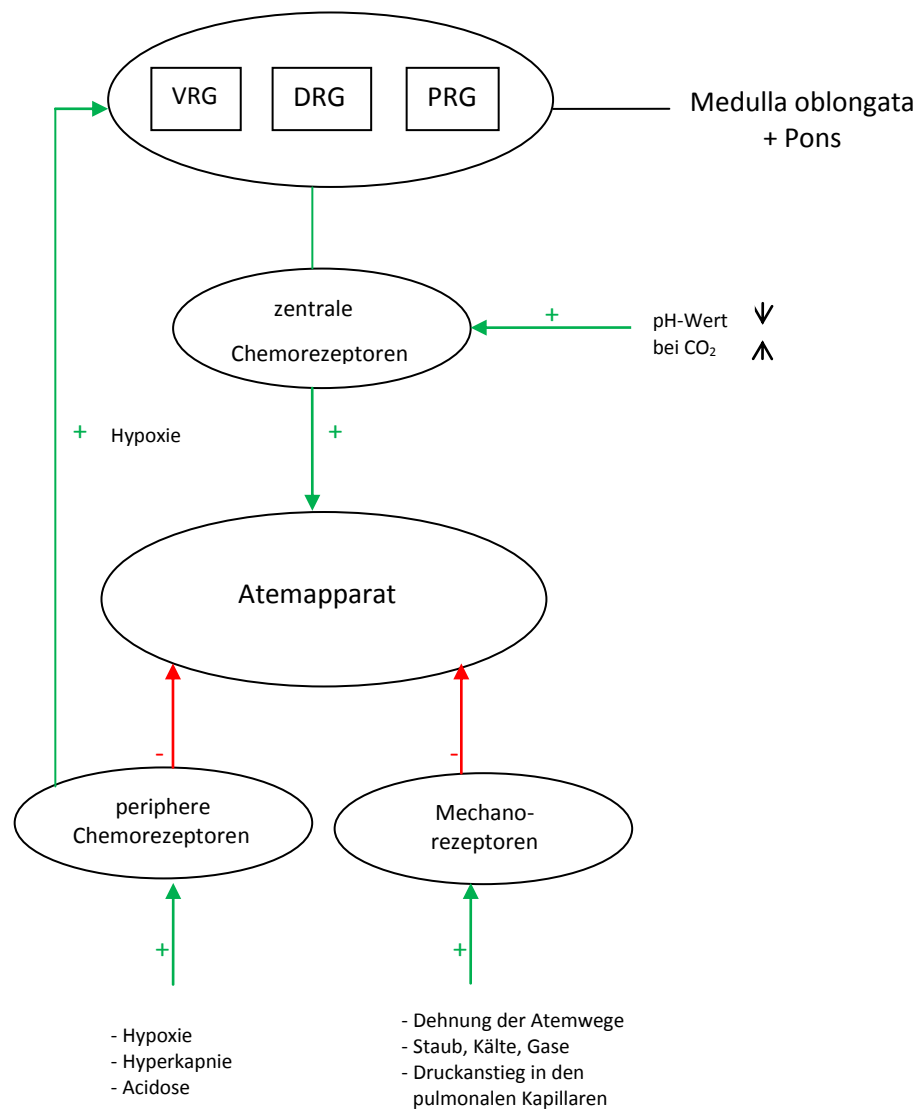


Abb. 1: Schematische Darstellung der Atemregulation

(VRG = ventrale respiratorische Gruppe, DRG = dorsale respiratorische Gruppe, PRG = pontine respiratorische Gruppe)

1.2.2.3 Besonderheiten der respiratorischen Regulation im Schlaf

Da die Datenerhebung unserer Studie auf polysomnographischen Untersuchungen beruht und seit Jahren bekannt ist, dass die Vigilanz einen fundamentalen Einfluss auf die Atemregulation hat [56,57], möchte ich nun auf die Besonderheiten der Atemregulation im Schlaf eingehen. Hierbei ist die Differenzierung des Schlafes in die verschiedenen Phasen wichtig. In der Neonatologie (wie auch in der übrigen Säuglingszeit) hat sich eine spezielle Einteilung der Schlafstadien nach Anders, Emde und Parmelee etabliert [58]. Diese ist an die Systematisierung für ältere Säuglinge, Kinder und Erwachsene von Rechtschaffen und Kales angelehnt. Letztere beschreiben eine Aufteilung des Schlafes in den REM-Schlaf und den NREM-Schlaf. Die Abkürzung REM, bzw. NREM, „(non-) rapid eye movement“, steht dabei für die charakteristischen schnellen Augenbewegungen, die während des REM-Schlafs zu beobachten sind. Die Einteilung für Neonaten und Säuglinge hingegen basiert auf einer Aktivitätsbeurteilung während des Schlafs der Kinder in den ersten Monaten. Bereits intrauterin konnte man ab der 22. Woche bei Feten einen Schlafrhythmus erkennen [57]. Da man hier jedoch lediglich Aktivitäts- und Ruhephasen unterscheiden konnte, bezeichnete man diesen zunächst als BRAC (basic rest activity cycle). Hoppenbrouwers postulierte 1992, dass dieser Zyklus ein Vorgänger des REM-NREM-Schlafs ist, welcher aber noch einigen prä- und postnatalen Veränderungen unterliegt, bis er die Charakteristiken des erwachsenen Schlafrhythmus voll erfüllt. So bezeichnet man die aktiveren, dem REM-Schlaf gleichenden Schlafphasen bei Neugeborenen als aktiven Schlaf (active sleep, AS), die ruhigeren, dem NREM-Schlaf entsprechend als ruhigen Schlaf (quiet sleep, QS). Ist eine Zuordnung nach dieser Charakteristik nicht möglich, wird die Phase als indeterminierter Schlaf eingestuft [11,57,59,60]. Der Anteil des AS, der postnatal den Hauptteil der Schlafzeit des Neugeborenen ausmacht, nimmt jedoch in den ersten 2-3 Lebensmonaten zugunsten des QS auf 40-45 % der Gesamtschlafzeit ab. Der aktive Schlaf ist als Äquivalent des REM-Schlafs anzusehen. Während dieser Schlafphasen kommt es bei den Neugeborenen vermehrt zu Atempausen [61], unregelmäßiger Atmung mit Seufzern und besonders bei Frühgeborenen auch zum

paradoxen und periodischen Atemmuster [6,62]. Des Weiteren ist die Atemfrequenz hier oft erhöht und das Atemzugvolumen vermindert. Der PaO_2 ist infolgedessen oft verringert. Die Atmung wird während dieser Zeit nicht durch willkürliche Mechanismen gesteuert, sondern autonom durch das retikuläre System reguliert [42,63]. Im Laufe der ersten Lebensmonate nimmt die Häufigkeit von regelmäßiger Atmung entsprechend der erwähnten Steigerung des ruhigen Schlags immer weiter zu, während die unregelmäßige Atmung und Apnoen im Zuge der Reduktion des aktiven Schlags eine kontinuierliche Rückbildung erfahren [29,31,39,42,46,62,64]. In den ruhigen Schlafphasen bzw. Non-REM-Phasen spielen vermehrt metabolische Kontrollmechanismen eine Rolle, wobei die Aktivität des Atemzentrums durch die Efferenzen aus den Chemo- und Mechanorezeptoren modifiziert wird [1,63,65].

1.3 Neonatale Atemmuster und Apnoe

Die Umstellung der diaplazentaren auf die alveoläre Atmung ist eine der gravierendsten Veränderungen der Perinatalperiode [29]. Besonders bei Frühgeborenen kommt es hier auf Grund ihrer Unreife zu einer Reihe von unterschiedlichen physiologischen und pathologischen Atembildern. In der Säuglingsperiode werden drei Atemmuster unterschieden: das koordinierte, das paradoxe und das periodische (siehe auch Kapitel 1.3.1.3 und 1.3.1.4). Periodische, unregelmäßige Atmung wird dabei als unreifes Atemmuster angesehen. Es nimmt im ersten Lebensjahr sukzessive zu Gunsten regelmäßiger Atmung ab. Ebenso verhält es sich mit der paradoxen Atmung. Auch sie wird nach und nach von der koordinierten Atmung abgelöst. Die anfänglich physiologischer Weise auftretenden Atempausen verschwinden bei regelgerechter Entwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres vollständig [1].

1.3.1 Definitionen und epidemiologische Gesichtspunkte

1.3.1.1 Apnoe

Die Definitionen der Apnoe sind in der Fachliteratur sehr unterschiedlich. Als Apnoe bezeichnet man das Stoppen des Atemstroms. Angaben zur Länge dieses Stoppens variieren zwischen 2 Sekunden [66] und mehr als 20 Sekunden [5,19,67]. Zum Teil ist auch das Auftreten von kardiologischen und Blutgas-Veränderungen in die Definition mit einbezogen [46,65,68,69]. Eine Übersicht verschiedener Apnoedefinitionen in der aktuellen Literatur zeigt Tabelle 2.

Man unterscheidet bei den Apnoen klassischer Weise die folgenden 3 Formen bezüglich ihrer Ätiologie:

- Zentrale Apnoe bezeichnet das Stoppen des Atemstroms und der Atemanstrengung. Diese Apnoeform ist die dominierende Apnoeform bei größeren Frühgeborenen und Reifgeborenen [29,61,65,70,71,72,73]. Mit zunehmender Apnoedauer nimmt der Anteil zentraler Apnoen ab, kurze Apnoeepisoden sind bevorzugt zentraler Genese [46,74,75,76,77,78].

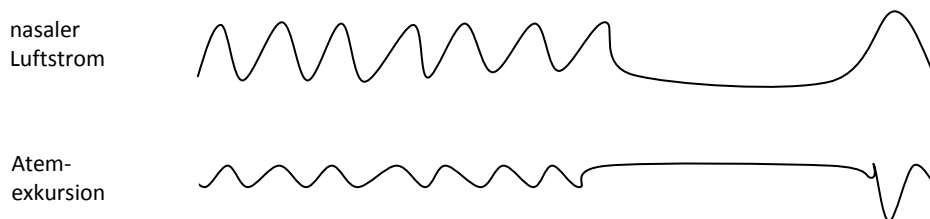


Abb. 2: Schematische Darstellung einer zentralen Apnoe

- Obstruktive Apnoe bezeichnet das Stoppen des Atemstroms bei anhaltenden Atemanstrengungen. Normalerweise ist diese Apnoeform durch die Obstruktion der oberen Atemwege verursacht. Sie kommt beim Gesunden praktisch nur im ersten Lebenshalbjahr in niedriger Zahl und geringer Ausprägung vor. Bei

ehemaligen Frühgeborenen lassen sich obstruktive Atempausen häufiger beobachten als bei Reifgeborenen desselben postkonzeptionellen Alters. Die Vorstellung der Genese dieses Phänomens gründet auf der Annahme, dass während der Inspiration ein negativer Druck im Pharynx generiert wird, welcher in Kombination mit der verminderten Aktivität der oberen Atemmuskulatur, insbesondere des M. genioglossus, einen Kollaps der dort liegenden Strukturen verursachen könnte [46,72]. Die obstruktiven Apnoen nehmen aber auch hier anteilmäßig mit zunehmendem Alter ab [64,79]. Ebenso bei leicht erkälteten Kindern sind Anzahl und Ausprägung obstruktiver Atempausen deutlich vermehrt [80]. Als Dispositionsfaktoren für obstruktive Apnoen gelten des Weiteren: kraniofaziale Fehlbildungen, Anomalien von Trachea und Bronchien, Gefäßfehlbildungen und Hyperplasie lymphatischen Gewebes [73,77,81].

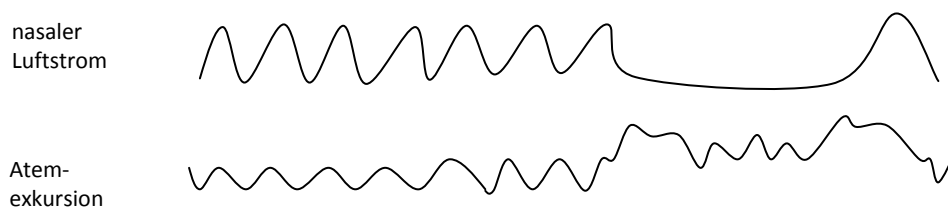


Abb. 3: *Schematische Darstellung einer obstruktiven Apnoe*

- Gemischte Apnoen bezeichnen zentrale Apnoen, welche von Atembewegungen ohne Atemstrom gefolgt werden. Sie sind der dominierende Typ bei den Apnoen über 15-20 s. Die Angaben zur Häufigkeit der gemischten Apnoen schwanken sehr stark. Sie machen, je nach Quelle, bis zu 50-75 % aller Apnoen der Frühgeborenen aus [46,65,76].

Seltenere Einteilungen der Apnoe richten sich nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, der Dauer oder beziehen sich auf Atemmuster:

- Die pathologische Apnoe ist durch eine Atempause von mehr als 20 s gekennzeichnet oder tritt gemeinsam mit Zyanose, Bradykardie, deutlicher Blässe oder Hypotonie auf [71]. Andere Definitionen besagen, dass man bei Kindern alle Atempausen, die mehr als die Dauer von zwei Atemzyklen betragen, als pathologisch anzusehen hat [179]. Begründet wird dies durch die Abhängigkeit der funktionellen Residualkapazität (Sauerstoffreserve) von der Atemfrequenz, welche wiederum altersabhängig variiert [70].
- Die AOP (= Apnea of prematurity) ist gekennzeichnet durch das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von periodischem Atmen mit pathologischer Apnoe bei Kindern vor der Vollendung der 37. Woche [71].
- AOI (= Apnea of infancy) bedeutet die beim Kleinkind auftretende Apnoe. Sie bezeichnet alle pathologischen Apnoen bei Kindern, welche auf Grund ihres höheren Gestationsalters bei der Erstdiagnose nicht mehr unter die Nomenklatur der AOP fallen [71].

1.3.1.2 Hypopnoe

Hypopnoe bezeichnet generell eine Verminderung der Atemfrequenz und/oder des Atemvolumens [31]. Nach Kriterien der Amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM), bezeichnet Hypopnoe eine: „Reduktionen der Flussamplitude $> 50\%$ für $\geq 90\%$ des gesamten respiratorischen Ereignisses mit einer Dauer von mindestens 2 verpassten Atemzügen; dabei ist das Ereignis mit einem Arousal, Erwachen oder einer Sauerstoffentsättigung von $\geq 3\%$ verbunden“ [173]. Wir wählten in unseren Filtereinstellungen zur Registrierung von Hypopnoen eine Dauer von > 10 Sekunden.

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Kollektiv</u>	<u>Apnoelänge[s]</u>	<u>Bradykardie</u>	<u>Desaturation</u>
AASM	2008	FG/RG	≥20 ≥2Atemzüge		D
Albani	1985	FG/RG	>3		
Barrington	1991	FG	>15	B	D
Barrington	1996	FG/RG	>12		
Butcher	1987	FG	≥10		
Butcher-Puech	1985	FG	>10		
Cheung	1999	FG/RG	>12	B	D
Cruzi	1983	FG/RG	≥2		
Curzi-Dascalova	1983	FG/RG	≥2		
Dransfield	1983	FG	>20		
Finer	1992	FG	15	B	D
Finer	2007	FG	>10	B	
Fiore	2001	FG	≥20	B	D
Flemming	1978	FG/RG	≥4		
Gerhardt	1984	FG/RG	≥20		
Guilleminault	1979	FG/RG	>3		
Henderson-Smart	1981	FG/RG	>20		
Herbst	1979	FG/RG	>20		
Hodgman	1990		>15	B	
Hoppenbrouwers	1993	FG/RG	>3	B	
Horne	2001	FG	>15	B	
Hunt	2004	FG/RG	>20		
		FG/RG	5 bis 15	B	
Jones	1982		≥10	B	
Levitt	1988	FG	≥20	B	D
Mary	1978	RG	≥5		
Miller	1992	FG/RG	>10	B	
Naeye	1979	FG/RG	>20	B	D
Parmelee	1972	FG/RG	≥6	B	
Patural	2004	FG/RG	≥15-20	B	D
Poets	1993	FG	≥4		
Poets/Southall	1991	FG	≥4		
Schäfer	1989	RG	≥2		
Southall	1983	FG/RG	≥3,6		
Upton	1991	FG	≥10	B	
Waggener	1989	FG	≥3	B	

Tab. 2: Unterschiede in der Apnoedefinition verschiedener Autoren nach [82]

(FG = Frühgeborene, RG = Reifgeborene, B = Bradykardie, D = Desaturation)

1.3.1.3 Kardiorespiratorische Stabilität

Die enge anatomische Nähe des Atemzentrums zu dem Zentrum der kardialen Rhythmogenese ist ein erster Hinweis auf die enge Verknüpfung der beiden Systeme. Seit einiger Zeit weiß man, dass Apnoen untrennbar mit Bradykardien einhergehen, und der Begriff der kardiorespiratorischen Instabilität setzte sich durch [22,24,59, 69,83,84,85,86,87,88].

1.3.1.4 Periodische Atmung

Dieses Atemmuster ist durch einen Wechsel zwischen gruppenweise auftretenden, unterschiedlich tiefen 10-30 Atemzügen und kurzen, 4-10 Sekunden andauernden, Atempausen gekennzeichnet [22,29,57]. Dabei ist die allgemeine Unterscheidung zwischen Apnoe und periodischer Atmung willkürlich festgelegt worden. Per definitionem ist die periodische Atmung eine Kombination von mindestens drei Apnoen mit weniger als 20 s Atmung zwischen diesen Pausen. Es ließ sich zeigen, dass periodische Atmung ein nicht unübliches Atemmuster im frühen Säuglingsalter ist. Im Gegenteil, es wird es bei Frühgeborenen der 28. bis 34. Woche sogar als physiologisch angesehen [1,24,39,71]. Dennoch prädisponiert dieses Atemmuster zu verlängerten, potenziell lebensgefährlichen Apnoen [89]. Es wird vermutet, dass periodisches Atmen eine Manifestation eines adaptativen Lernprozesses ist, welcher mit dem Beginn der Atmung von Luft einsetzt [90]. Frühgeborene verbringen so bis zur Hälfte ihrer Schlafzeit. Aber auch bei gesunden, reifen Kindern erwies sich dieses Atemmuster noch als üblich. Neuere Untersuchungsergebnisse zeigen einen Anteil in dieser Gruppe von bis zu 20 % der Gesamtschlafzeit [80]. Sogar Erwachsene zeigen unter Hypoxiebedingungen, wie sie zum Beispiel in größeren Höhen auftreten, diese Form der Atmung. Wahrscheinlich ist sie bedingt durch eine hohe Empfindlichkeit der peripheren Chemorezeptoren und einen geringen

Sauerstoffvorrat in der Lunge. Dies kann zu Oszillationen in der Aktivität der peripheren Chemorezeptoren führen [29,46,70,81,89].

1.3.1.5 Paradoxe Atmung

Das Charakteristikum dieser Atemform ist eine inspiratorische Zwerchfellkontraktion bei gleichzeitiger Expirationsbewegung der interkostalen Muskulatur [29]. Auch paradoxe Atmung tritt bei Infekten vermehrt auf. Besonders während der ersten 2 Lebensmonate lässt sich dieser Effekt beobachten [91]. Im REM-Schlaf kann paradoxe Atmung noch bis in das Alter von maximal 4 Jahren physiologisch vorhanden sein [70].

1.3.1.6 ALTE

Die Abkürzung ALTE kommt aus dem angloamerikanischen Sprachraum und steht für „apparent life threatening event“, also „anscheinend lebensbedrohliches Ereignis“. ALTE beschreibt eine Episode bei Neugeborenen, die Beobachter als lebensbedrohlich einstufen. Es handelt sich um eine Kombination von Apnoen mit einer Veränderung der Hautfarbe und/oder des Muskeltonus. Symptomatische Apnoen im Sinne eines ALTE treten bei 1,6 von 1000 Säuglingen auf. Der Inzidenzgipfel liegt in der vierten bis elften Lebenswoche. Seltene Fälle werden jedoch noch nach 12 Monaten beschrieben [81]. In Relation zu anderen Atemauffälligkeiten der Neonatalperiode treten ALTE-Episoden häufig auf. In ca. zwei Dritteln der Fälle kann ein medizinischer Grund gefunden werden. Allem voran steht hier der gastroösophageale Reflux [70,71].

1.3.2 Reflexe und spezielle Rezeptorantworten, die mit dem Auftreten der Apnoe beim Neugeborenen und Säugling assoziiert sind

Neben den oben beschriebenen Atemmustern, die mit Atemaussetzern einhergehen können, gibt es auch verschiedene Reflexe und Rezeptorantworten, welche Apnoen auslösen können.

Der sogenannte laryngeale Chemoreflex ist ein vor allem bei Neugeborenen sehr aktiver Reflex, dessen Reagibilität durch Hypoxie forciert wird. Auslöser sind die chemische Reizung des Larynx durch Regurgitation oder Erbrechen von saurem Mageninhalt sowie die Passage anderer Flüssigkeiten und die mechanische Stimulation im Versorgungsbereich des N. laryngeus superior durch Intubation oder Absaugvorgänge. Neben einer Atemhemmung bis hin zu Apnoen kann es in Folge der Reflexantwort auch zu Bradykardie und einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes kommen [29,39,55,92].

Ein weiterer wichtiger Reflex in der Genese der Apnoe ist der Hering-Breuer-Reflex. Auch er ist vor allem bei Neugeborenen und jungen Säuglingen sehr aktiv und führt dazu, dass nach besonders tiefer Inspiration Atemaussetzer auftreten. Vermittelt wird diese Reaktion über eine Aktivierung von Dehnungsrezeptoren im Bronchialsystem. Bodegard fand heraus, dass der Reflex bei Kindern mit einem Gestationsalter von 32 Wochen noch gering ausgeprägt ist, dann aber in seiner Ausprägung bis zur 36.-38. Woche steigt und danach an Sensibilität abnimmt [22,24,93]. Er tritt auch bei älteren Kindern und Erwachsenen auf, ist dort jedoch erst ab einem Inspirationsvolumen von mehr als einem Liter aktiv und führt dann nicht zu einer kompletten Atemhemmung [29].

Apnoen treten auch als Reaktion auf Änderungen der Blutgashomöostase auf. Hypoxie wird als potenzieller Inhibitor des ZNS angesehen [94]. Bei Feten und Neugeborenen, vor allem aber bei Frühgeborenen, kommt es zu einer diametral unterschiedlichen Hypoxieantwort im Vergleich zu älteren Säuglingen und Erwachsenen. Die fetale Atmung hat die einzigartige Charakteristik, dass sie durch

Hypoxie eher gehemmt als stimuliert wird [9,26,30,37,46,95,96]. Ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks unter 60-70 mmHg führt zwar auch bei Frühgeborenen und kleinen Reifgeborenen zu einem über periphere Chemorezeptoren vermittelten Atemfrequenzanstieg, wird aber nach wenigen Minuten von einer zentralen Atemhemmung bis hin zu Apnoen abgelöst. Es kommt also zu einer Steigerung der Minutenventilation, welche nur kurz anhält und dann schnell zurück zur Grundlinie oder sogar darunter fällt. Dieser biphasische Verlauf verändert sich mit zunehmendem Alter und wird dann weniger dramatisch. In Ausnahmefällen kann er aber bis ins Erwachsenenalter persistieren [97,98].

Kohlenstoffdioxid ist ebenfalls in jedem Alter ein mächtiger Atemantrieb [39]. Die Atemantwort auf eine Veränderung des Kohlenstoffdioxidgehaltes des Blutes resultiert aus einer Aktivierung peripherer und zentraler Chemorezeptoren [26]. Bei Frühgeborenen, die vor der 33. Schwangerschaftswoche geboren wurden, ist die Rezeptorantwort auf CO₂ jedoch erst insuffizient ausgebildet [64,65,99]. Sie steigt bei den Frühgeborenen aber nach der Geburt stetig an [100]. Neuere Ergebnisse beschreiben, dass der Abstand zwischen Apnoe- und Eupnoe-CO₂ bei Frühgeborenen nur bei 1-1,5 mmHg sei, während Erwachsene hier Werte von ca. 3,5 mmHg tolerieren. Dies kann dazu führen, dass schon nach wenigen tieferen Atemzügen der Kohlendioxidgehalt des Blutes ausreichend abfällt, um den Atemantrieb zu hemmen und somit Phasen gehäufter Apnoen zu provozieren [101]. Vermutlich wird die Reagibilität der CO₂-Rezeptoren der Glomera carotica durch eine Durchblutungssteigerung bei Hyperkapnie erhöht [52].

Auch eine Veränderung der Liquorhomöostase kann zu Atempausen führen. Wie in Abschnitt 1.2.2.2 beschrieben, führt ein Abfall des pH-Wertes im Liquor cerebrospinalis zunächst zu einem Anstieg der Atemfrequenz und -amplitude. Besteht dieser Zustand jedoch über 2-3 Tage, kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg des HCO₃ und so zur Normalisierung des pH-Wertes. Trotz deutlicher Hyperkapnie wird der Atemantrieb also nicht verstärkt [29].

Letztlich wird auch ein Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme des Neonaten und dem Auftreten von Apnoen beschrieben. Vermutungen, eine mangelnde Koordination von Schlucken, Saugen und Atmen seien hierfür verantwortlich, werden seit Neuerem von der Hypothese abgelöst, dass vor allem eine laryngeale Rezeptorstimulation durch den gastroösophagealen Reflux der primäre Grund dafür sei. Doch auch für diese zweite Annahme ist die Studienlage derzeit noch ambivalent [101].

2 Zielsetzung und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zu der Aufklärung der Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität bei Frühgeborenen - insbesondere im Vergleich zu reifen Kindern - leisten.

Hierzu untersuchten wir Frühgeborene verschiedener Alterstufen bezüglich der Häufigkeit und Schwere des Auftretens von Apnoen polysomnographisch. Unsere Untersuchungsreihe erstreckte sich von Januar 2001 bis Dezember 2006. Eingeschlossen waren Früh- und Reifgeborene mit einem Gestationsalter zwischen der 24. und 41. SSW, wobei etwa zwei Drittel vor der Vollendung der 37. SSW geboren wurden und damit als „frühgeboren“ galten. Die Kinder wurden zu einem großen Teil mehrfach, zu verschiedenen Zeitpunkten postnatal untersucht. Es ergaben sich 1546 Befundberichte, welche wir in Hinblick auf die zeitliche und qualitative Entwicklung der beobachteten Parameter analysierten.

Unsere Fragestellungen, konkret formuliert, waren:

- Wie verhält sich die kardiorespiratorische Stabilität, gemessen an der Häufigkeit und Dauer der Apnoen, mit einer Zunahme des Geburtsalters?
- Wann in der Entwicklung der früh- und reifgeborenen Kinder treten die meisten bzw. schwersten Apnoen auf?
- Welchen Einfluss hat das postnatale Alter auf die Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität?
- Wie kardiorespiratorisch stabil sind Frühgeborene zum physiologischen Geburtszeitpunkt?
- Gibt es einen Zeitpunkt zu welchem Früh- und Reifgeborene ähnlich kardiorespiratorisch stabil sind?

3 Kollektiv und Methoden

3.1 Kollektiv

3.1.1 Erfasste Daten

Die Grundlage unserer Analysen bildeten die Daten von 1546 polysomnographischen Untersuchungen von Neonaten und Säuglingen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 41 Wochen, welche von Januar 2001 bis Dezember 2006 in den Helios Kliniken Schwerin geboren und schlafmedizinisch untersucht worden sind. Die Polysomnographie erfolgte zum Einen routinemäßig vor Entlassung aus der stationären Versorgung, zum Anderen im Rahmen dieser Untersuchungsreihe. Die Studienplanung wurde der Ethikkommission der Universität Rostock vorgestellt. Hier ergaben sich: „...aus berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken bezüglich dieser Studie“.

Vor Beginn der Polysomnographie wurde bei den in die Studie einbezogenen Kindern eine Anamnese erhoben. Hier wurden bereits klinisch zu beobachtende Auffälligkeiten der Neonaten und Säuglinge erfragt. Neben einer detaillierten Erhebung zum Schlafverhalten der Kinder wurden die Eltern unter anderem auch zu nächtlichen Atemauffälligkeiten befragt. Anschließend wurden die Kinder durch einen Pädiater untersucht. Relevante Diagnosen unseres Untersuchungskollektives sind mit den jeweiligen prozentualen Angaben in Tabelle 3 wiedergegeben.

Ein zweiter Studienteil zur Erhebung von Daten gesunder, reifgeborener Säuglinge wurde im August 2008 der Ethikkommission zur Überprüfung vorgestellt. Nach ebenfalls positivem Votum wurde diese Datenerhebung im September 2008 begonnen. Das vor- und nachbereitende Prozedere der polysomnographischen Untersuchung sowie der Untersuchungsablauf entsprachen hierbei exakt dem des ersten Studienabschnitts.

Diagnose	%
<i>ALTE</i>	2,4
<i>ANS</i>	15,7
<i>Hirnblutung</i>	1,3
<i>SIDS-Geschwisterkind</i>	1,4
<i>Infektion, Pneumonie, Sepsis</i>	2,5
<i>Drogenkonsum der Mutter</i>	0,8
<i>Zwillings-Neugeborenes</i>	14,1

Tab. 3: Prozentualer Anteil weiterer Diagnosen des Gesamtkollektivs

(Abkürzungen: *ALTE* = acute life threatening event, *ANS* = Atemnotsyndrom, *SIDS* = sudden infant death syndrome)

3.1.2 Gruppenbildung

Da es sich bei den erhobenen Daten teilweise um die Untersuchungsergebnisse derselben Frühgeborenen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Geburt handelt, haben wir die Daten wie folgt kategorisiert. Die Gruppen 1 bis 8 bilden dabei die Grundlage für alle von uns durchgeführten statistischen Analysen. In Klammern sind die jeweiligen relativen und prozentualen Anteile der Gruppen am Gesamtkollektiv angegeben.

1. erste Untersuchung (27,5 %, n = 430)
2. Kontrolluntersuchung, 1-5 Wochen nach der ersten Untersuchung (10,4 %, n = 162)
3. Kontrolluntersuchung, 6-10 Wochen nach der ersten Untersuchung (11,1 %, n = 173)

4. Kontrolluntersuchung, 11-15 Wochen nach der ersten Untersuchung (5,5 %, n = 86)
5. Kontrolluntersuchung, > 15 Wochen nach der ersten Untersuchung (0,8 %, n = 12)
6. einzelne Untersuchung, ohne Kontrolle (17,5 %, n = 273)
7. sofortige Kontrolluntersuchung der 1. oder 2. Untersuchung bei fraglichen Artefakten (3,1 %, n = 49)
8. dritte oder weitere Kontrolluntersuchungen (23,1 %, n = 361)

Für die Bearbeitung unserer Hypothesen gingen wir in den von 3.1.2.1 bis 3.1.2.3 beschriebenen folgenden 3 Schritten vor.

3.1.2.1 Einteilung nach dem Gestationsalter

Für den ersten Teil der deskriptiven Analyse fassten wir die Daten der Säuglinge, bei welchen nur eine einzelne Untersuchung durchgeführt wurde (Gruppe 6), mit denjenigen der Erstuntersuchung bei Mehrfachpolysomnographierten (Gruppe 1) zusammen. Nur durch diese Art der Datenselektion konnten wir sicherstellen, dass jedes Frühgeborene wirklich einmalig in unsere Analyse einging. Der Stichprobenumfang dieser Daten entsprach, nach Anwendung der Ausschlusskriterien (siehe Absatz 3.1.3), 589 Kindern des gesamten Kollektivs. Innerhalb dieser neu entstandenen Gruppe analysierten wir den Einfluss des Gestationsalters, bezeichnet als BGA (birth gestational age), auf die respiratorische Reife. Zur besseren Beschreibung unserer Beobachtungen mithilfe deskriptiver statistischer Verfahren war es nötig, eine gleichmäßige Einteilung in ungefähr gleich stark besetzte Gruppen vorzunehmen. Da wir hier vor allem auf die Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität der Kinder an sich und weniger auf den Vergleich Frühgeborene versus Reifgeborene eingehen wollten, haben wir für diesen Teil in Kauf genommen, dass unsere Gruppenteilungen nicht der klassischen Trennungslinie zwischen Frühgeburt

und Reifgeburt entsprechen. Wir gruppierten die untersuchten Kinder nach ihrem BGA wie folgt:

1. bis zur 26. SSW
2. 27.-29. SSW
3. 30.-32. SSW
4. 33.-35. SSW
5. ab 36. SSW

Wir beobachteten außerdem den zeitlichen Verlauf der untersuchten Parameter innerhalb dieser verschiedenen Untergruppen. Wir verglichen hierzu die Datensätze sowohl untereinander bezüglich des Apnoeindex, der absoluten, mittleren und maximalen Apnoedauer als auch nach dem Einfluss des Abstandes des Untersuchungszeitpunktes vom Zeitpunkt der Geburt. Zu diesem Zweck bildeten wir folgende Bezugsgruppen nach dem Schwangerschaftsalter zum Untersuchungszeitpunkt in Gestationswochen. Diesen Gruppen gaben wir den Namen EGA (examination gestational age):

1. 30.-36. SSW
2. 37.-43. SSW
3. 44.-50. SSW
4. ab der 51. SSW

3.1.2.2 Einteilung nach dem Untersuchungszeitpunkt

Anschließend analysierten wir die respiratorische Stabilität der Kinder zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Gruppe 1) und verglichen sie mit den Ergebnissen der Kontrolluntersuchungen zu den jeweiligen späteren Zeitpunkten in den Gruppen 2-4.

3.1.2.3 Vergleich mit einer Referenzgruppe

Die Ergebnisse unserer Untersuchungsreihe der Frühgeborenen wurden mit den Daten gesunder, reifgeborener Kinder verglichen. Dazu initiierten wir, nach Genehmigung der Ethikkommission der Universität Rostock, im September 2008 eine Studie mit dem Arbeitstitel: „Pilotstudie über das Auftreten von Apnoephasen bei reifgeborenen Kindern zum Geburtszeitpunkt und 6 Wochen nach dem Geburtstermin“. Ziel war die Erfassung von Vergleichsdaten zur Apnoehäufigkeit und -schwere. Diese Studie ist derzeit noch nicht beendet und auf Grund eines bisher zu kleinen Kollektivs zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Promotionsarbeit noch nicht für einen Vergleich heranzuziehen. Alternativ bildeten wir eine Referenzgruppe aus Daten, welche wir aus unserem Kollektiv der ersten Untersuchungsreihe selektieren konnten. Hierbei handelte es sich um die Polysomnographieergebnisse von 156 Kindern, die nach der 36. SSW geboren wurden. Die Repräsentativität dieser Gruppe wurde durch den Vergleich der Apnoeparameter mit Daten aus der Literatur überprüft (siehe Tab. 8, Abschnitt 4.3.1).

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.3.1 Gruppen der Frühgeborenen

Lag auf Grund verschiedener technischer, biologischer oder gerätetechnischer Fehlermöglichkeiten ein unvollständiger Datensatz vor, wurden diese Daten nicht ausgewertet. So mussten wir wegen fehlender Daten 18 Polysomnographieberichte von der Auswertung ausschließen. Bei weiteren 49 Berichten handelte es sich um direkte Kontrollen von Erstuntersuchungen, welche Artefakte aufwiesen. In diesen Fällen wurde die korrekte Untersuchung in die Auswertung eingeschlossen und die fehlerhafte verworfen. Auch Kinder, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Therapie mit Koffein, Theophyllin oder CPAP erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

3.1.3.2 Referenzgruppe

Zusätzliche Ausschlusskriterien dieser Gruppe waren akute Infektionen, Fieber, Fehlbildungen oder chronische Erkrankungen von Herz, Lunge, ZNS oder anderen Organsystemen, Chromosomenaberrationen, Hypotrophie sowie bekannter Drogenkonsum der Mutter. Dadurch erhielten wir ein Referenzkollektiv von 156 gesunden, reifgeborenen Kindern.

3.1.4 Datenschutz

Alle Patientendaten wurden anonymisiert ausgewertet und nicht an Dritte weitergegeben.

3.2 Methoden

Die Erhebung der Daten unserer Untersuchungsreihe erfolgte im Rahmen einer polysomnographischen Untersuchung. Um optimale Messbedingungen zu gewährleisten, orientierten wir uns bezüglich der Messanordnungen, der Platzierung der Elektroden und der Digitalisierungsparameter sowie den Rahmenbedingungen der Ableitungen streng an den Vorgaben der DGSM [102].

3.2.1 Geräte und Software

Für die Aufzeichnung des Polysomnographieberichtes arbeiteten wir mit den Geräten „Alice 4“ und „Alice 5“. Die Auswertung am PC erfolgte mit der Software Alice Sleepware Version 2.8.78. Aufgezeichnet wurden, orientiert an den Vorgaben von

Rechtschaffen und Kales, die im Folgenden näher erläuterten Parameter. Als Messsonden für alle neurologischen Ableitungen verwendeten wir Produkte der Linie „Ambu Neuroline 720“. Hierbei handelt es sich um Klebe-Elektroden aus Silber/Silberchlorid mit der Abmessung 30 x 22 mm. Zur Registrierung des EKGs nutzten wir „Ambu Blue Sensor BR“ Klebe-Elektroden mit Carbonleitung und einer Größe von 28 x 20 mm.

3.2.1.1 Das EEG

Das Elektroenzephalogramm (EEG) diente der genaueren Einteilung der Schlafstadien. Bei der Ableitung der Hirnströme beschränkten wir uns, nach Rechtschaffen und Kales, auf die Ableitung der Zentralregionen C₃ und C₄, deren Position nach dem international anerkannten 10-20-System ermittelt wurde. Als Referenzelektroden dienten uns die über dem Mastoid platzierten Elektroden A₁ und A₂ [103]. Eine schematische Darstellung der Elektrodenplatzierung zeigt Abb. 4.

3.2.1.2 Das EOG

Basis des Elektroofokulogramm (EOG) ist die stetige Potentialdifferenz, welche zwischen Hornhaut und Netzhaut des Auges besteht. Wir platzierten für die Messung des linken Auges die Elektrode 1 cm über und gering lateral des seitlichen Augenwinkels. Als Referenz diente die Elektrode am ipsilateralen Mastoid (A₁, ₂). Die Ableitung für das rechte Auge wurde in analoger Weise auf der kontralateralen Seite fixiert.

3.2.1.3 Das EMG

Das Elektromyogramm (EMG) ermöglicht in der Polysomnographie unter anderem die Differenzierung der Schlaf tiefe [104]. Für dessen Ableitung wurde in unserer Untersuchungsreihe jeweils eine Elektrode über den ventralen Bäuchen der Mm. digastrici angebracht, welche bipolar abgeleitet werden.

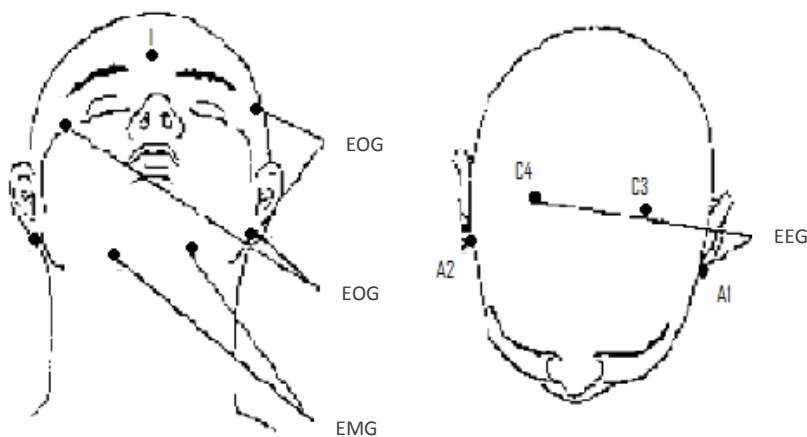


Abb. 4: Schematische Darstellung der Anbringung des EEG, EMG und EOG, modifiziert nach [60]

($A_{1,2}$ = Ableitung des EEGs am Mastoid, $C_{3,4}$ = Ableitung des EEGs in der Zentralregion, EOG = Elektroenzephalogramm, EMG = Elektromyogramm, I = Referenzelektrode)

3.2.1.4 Das EKG

Zum Standard gehörte außerdem das Elektrokardiogramm (EKG). Für unsere Untersuchung reichte eine einkanalige Ableitung aus. Die zwei hierfür benötigten Elektroden wurden dabei rechts subclaviculär und über dem Xiphoid angebracht. Die Software des Computers errechnete aus den Ableitungen fortlaufend die Herzfrequenz.

3.2.1.5 Nasaler Flow

Um den nasalen Luftstrom messen zu können, wurde auf dem Nasenrücken der Säuglinge ein Thermistor befestigt. Vor jedem Naris lag hierbei ein Messfühler. Ein Thermistor ist ein variabler elektrischer Widerstand, dessen Wert sich durch Temperaturänderung reproduzierbar ändert [11,102].

3.2.1.6 Thorakale und abdominale Atemexkursion

Des Weiteren umfasste die Untersuchung die Registrierung der Atemexkursion von Thorax und Abdomen. Die Messung erfolgte mittels Induktionsplethysmographie. Hierzu fixierten wir jeweils einen elastischen Gurt am Brustkorb und am Abdomen in Höhe des Nabels des Kindes. Der Sensor ist ein in einen elastischen Gurt integrierter geschlängelter Draht. Dieser fungiert als induktives Element eines Schaltkreises. Durch einen Transistor-Oszillator wird er während der Untersuchung in Schwingung gehalten. Durch die Atembewegungen des untersuchten Kindes kommt es zu einer stetigen Veränderung der Querschnittsfläche des Rumpfes. Daraus ergibt sich eine Induktionsveränderung, welche die Frequenz des Oszillators moduliert. Dieser Frequenzwechsel wird gemessen und in ein der Atemexkursion entsprechendes Signal umgewandelt [11,102,105].

3.2.1.7 Sauerstoffsättigung

Über einen Sensor in der Hand des Säuglings wurde der SpO_2 oxymetrisch gemessen. Bei der Pulsoxymetrie handelt es sich um eine diagnostische Methode der nichtinvasiven Sauerstoffsättigungsmessung. Grundlage der Messung bildet das charakteristische Absorptionsspektrum der Hämoglobinmoleküle. Dabei werden Lichtquellen mit 2 Wellenlängen (660 und 940 nm) für die Erfassung von

reduziertem und oxygeniertem Hämoglobin genutzt. Durch die verschiedenartige Färbung dieser beiden Hämoglobinarten entsteht für das durchstrahlende Rotlicht eine unterschiedliche Absorption, welche ein Fotosensor auf der anderen Seite der Hand misst [106].

3.2.1.8 Das Aktimeter

Über dem Sprunggelenk der Säuglinge fixierten wir ein Aktimeter. Dieses diente der Registrierung der Bewegung der Beine. Hochfrequente Ausschläge der Messsonde signalisierten hierbei eine geringe Schlaftiefe. Eine ausgeprägte Schlaftiefe war durch eine nulllinienähnliche Ableitung gekennzeichnet.

3.2.2 Ablauf der polysomnographischen Untersuchung

Nach Möglichkeit wurde der Untersuchungszeitpunkt so gewählt, dass er in etwa mit der individuellen Schlafzeit der Neonaten und Säuglinge korrelierte. Bevor die Untersuchung begann, wurden die Kinder noch einmal gestillt bzw. mit der Flasche gefüttert. Da schlafbezogene Atemstörungen besonders bei Neugeborenen oft nur sporadisch auftreten können [81], erfolgte die polysomnographische Ableitung in der Regel über eine komplette Nacht. Nach Erhebung der Anamnese und Untersuchung des Kindes wurde mit der Befestigung der Messelektroden begonnen. Dabei wurde versucht, diese möglichst störungsarm zu platzieren. Nach Überprüfung des regelgerechten Sitzes aller Sensoren und der Kalibration der Messsysteme wurde die Ableitung gestartet und während der ganzen Aufzeichnungsphase durch geschultes Personal begleitet.

3.2.3 Messwerte

Für jeden registrierten Fall gingen die folgenden Befunde aus dem polysomnographischen Bericht in unsere Datensammlung ein. In den eckigen Klammern sind die jeweiligen Messeinheiten angegeben.

- Gestationsalter des Säuglings zum Zeitpunkt der Geburt (BGA = birth gestational age), gemessen ab dem ersten Tag der letzten regulären Menstruation der Mutter [SSW]
- Patientenalter (EGA = examination gestational age), d. h. das korrigierte Alter zum Untersuchungszeitpunkt [SSW]
- zeitliche Differenz zwischen diesen beiden Zeitpunkten [Wochen]
- Geburtstag
- Geschlecht
- Geburtsgewicht [g]
- mittlere Herzfrequenz [bpm]
- Apnoeparameter:
 - Dauer der längsten Apnoe [s]
 - mittlere Dauer der Apnoe [s]
 - Apnoeindex = Anzahl der Apnoen pro Stunde [# /h]
 - „Absolute Apnoedauer“ (t_{total}), welche sich aus dem Produkt des Apnoeindex (AI) und der mittleren Apnoedauer ($t_{\text{Apnoemean}}$) ergibt:

$$t_{\text{total}} [\text{s/h}] = \text{AI} [\text{\# /h}] \times t_{\text{Apnoemean}} [\text{s}]$$

- Therapie: Koffein, Theophylin, CPAP
- Einsatz von Monitorgeräten
- sonstige Befunde: ALTE, ANS, Infekt/Sepsis/Pneumonie, Zwilling, Hirnblutung, Auftreten von SIDS in der Familie, Drogenkonsum der Mutter, Fehlbildungen

3.2.4 Aufzeichnung und Verarbeitung der erhobenen Daten

Die Daten wurden durch die verwendete Software automatisch doppelt gesichert und nach Bearbeitung durch den Untersucher als Polysomnographiebericht zusammengefasst. Die Polysomnographieberichte dienten als Grundlage unserer statistischen Auswertung.

3.2.4.1 Erstellung des Polysomnographieberichtes

Die Auswertung der Daten erfolgte nach Abschluss der Untersuchung mit der Alice-Software. Diese ermittelte halbautomatisch unter Berücksichtigung der voreingestellten Ableitungsart sowie der benutzten Filter die geforderten Parameter. Diese Filter waren bei unserer Untersuchungsreihe wie folgt eingestellt:

- Apnoe > 3 Sekunden,
- Hypopnoe > 10 Sekunden,
- Bradykardie: Herzfrequenzabfall im Kontext um $\geq 25\%$ für > 10 Sekunden,
- Tachykardie: Herzfrequenzanstieg im Kontext um $\geq 25\%$ für > 10 Sekunden.

Bevor mit der Erkennung der Apnoen begonnen werden konnte, wurden die Schlafstadien durch das Personal zugeordnet. Hierzu wurde zwischen aktivem (AS) und ruhigem (QS) Schlaf unterschieden. Die Einteilung dieser Schlafstadien erfolgte dabei nach den Vorgaben der DGSM unter Berücksichtigung von EEG, EOG, EMG/ Aktimeter und Verhaltensbeobachtung [102,106]. Alle im Anschluss von der Software vorgeschlagenen Apnoen wurden manuell durch erfahrenes Personal überprüft und gegebenenfalls bestätigt oder verworfen. Hierbei wurde episodeweise, d. h. in 30-Sekunden-Abschnitten, vorgegangen.

3.2.4.2 Statistische Auswertung

Die Erfassung und Systematisierung der in Abschnitt 3.2.3 erläuterten Parameter erfolgte in einer Microsoft-Office-Excel-Tabelle. Der vollständige Datensatz wurde dann in die IBM SPSS Statistics 19.0-Software übertragen und weiter bearbeitet. Die statistische Analyse erfolgte ausschließlich deskriptiv, nicht analytisch. Wir begannen mit der Prüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Da wir hier, mit Ausnahme von einzelnen Parametern in Gruppe 4, keine normalverteilten Daten fanden, entschieden wir uns für die Verwendung nichtparametrischer Tests. Die Gruppen, die wie in Absatz 3.1.2.2 vorgestellt, nach dem Untersuchungszeitpunkt eingeteilt wurden, analysierten wir anschließend mit Hilfe des Wilcoxon- sowie Friedman-Tests, da es sich hier um einen Vergleich von abhängigen, nichtparametrischen Stichproben handelte. Weil hingegen bei dem Vergleich der in 3.1.2.1 dargestellten Untergruppen, eingeteilt nach dem Gestationsalter, von einer unabhängigen Stichprobeneinteilung ausgegangen werden konnte, wählten wir hier den Kruskal-Wallis-Test und den Mann-Whitney-U-Test. Ebenso gingen wir bei der Signifikanzprüfung der Referenzgruppe im Vergleich zu unseren Daten vor.

4 Ergebnisse

Die Entwicklung der respiratorischen Stabilität bei den Frühgeborenen und Säuglingen unserer Untersuchungsreihe wird nachfolgend näher erläutert. Wir haben unsere Analyse in drei große Abschnitte untergliedert und dabei die Parameter Apnoeindex, absolute, maximale und mittlere Apnoedauer im Einzelnen betrachtet und ausgewertet. Wichtige Auszüge aus den Ergebnissen der Signifikanzprüfung sind am Ende jedes Abschnittes beigefügt.

Der erste Abschnitt geht auf den Einfluss des Geburtsalters (BGA) auf die untersuchten Merkmale ein. Des Weiteren beleuchten wir hier den Bezug zum Zeitpunkt der tatsächlichen Untersuchung (EGA) der Kinder. Im zweiten Abschnitt folgt eine Analyse der Apnoehäufigkeit und -schwere in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand der Untersuchungen voneinander. Abschließend wird der Vergleich mit einem Referenzkollektiv aus unserer Untersuchungsreihe von gesunden, reifgeborenen Säuglingen vorgestellt.

4.1 Vergleich der Gruppen eingeteilt nach dem Geburtsalter

Als Grundlage des ersten Teils unserer statistischen Prüfung diente die in Absatz 3.1.2.1 beschriebene Untergruppe unseres Gesamtkollektivs. Hierin sind alle einzelnen Untersuchten zusammengefasst. Nach Subtraktion der Fälle, welche die Ausschlusskriterien erfüllten, ergab sich ein Kollektiv von 589 Kindern. Deren Aufgliederung nach dem Geburtszeitpunkt zeigt Abb. 5. Neben einem Peak in der 40. SSW, welcher den physiologischen Geburtszeitpunkt widerspiegelt, zeigte sich, dass die meisten unserer untersuchten Neugeborenen und Säuglinge in der 34. Woche geboren wurden. Die Spannweite des BGA reichte von der 24. bis zur 41. SSW. 306 Kinder (52 %) waren männlich und 283 (48 %) weiblich. Annähernd drei

Viertel (72,3 %) dieser Säuglinge wurden vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren und zählen folglich per definitionem als Frühgeborene.

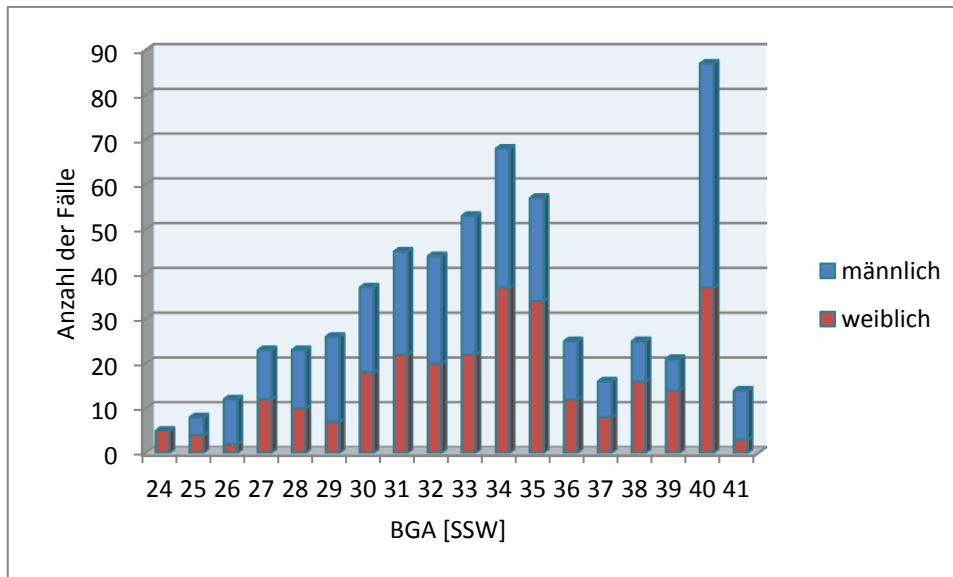


Abb. 5: Verteilung des Untersuchungskollektivs nach dem Gestationsalter bei Geburt

4.1.1 Apnoeindex

Bei der Analyse unserer Untersuchungsreihe zeigte sich, dass der Apnoeindex bei Frühgeborenen mit dem zunehmenden zeitlichen Abstand der Kontrolluntersuchung vom Geburtszeitpunkt (EGA) innerhalb einer jeden BGA-Gruppe signifikant sank. Dies gilt mit Ausnahme der Kinder, die ab der 36. SSW geboren wurden, für alle anderen Gruppen (p-Werte: 0,003 bis 0,0001). Hingegen konnte eine signifikante Reduktion des Apnoeindex abhängig vom Untersuchungszeitpunkt nur für die erste Gruppe (EGA: 30.-36. SSW, $p = 0,018$), welche am zeitnahsten zum Geburtszeitpunkt untersucht wurde, nachgewiesen werden. In der Gruppe der in der 37. bis 43. Woche untersuchten Kinder war sogar ein signifikanter Anstieg des Apnoeindex von 22 Apnoen/h für die BGA-Gruppe < 26 . SSW auf bis zu 25 Apnoen/h in der BGA-Gruppe > 36 . SSW zu finden ($p = 0,001$). Die mit Abstand meisten Apnoen pro Stunde traten hierbei mit einem Wert von 64 Apnoen/h bei den kleinsten

Frühgeborenen auf, also denjenigen, welche bis zur 26. SSW geboren wurden. Mit Ausnahme der in der 27.-29. SSW geborenen Kinder fanden sich die meisten Apnoen pro Stunde zum ersten Untersuchungszeitpunkt in den jeweiligen BGA-Gruppen. Hier zeigten sich Werte für den Apnoeindex zwischen 25-64 Apnoen/h. Wie eingangs erwähnt, kam es mit größer werdendem Abstand zwischen der Geburt und der Untersuchung zu einer Reduktion der Apnoehäufigkeit in den jeweiligen BGA-Gruppen. Das Minimum wurde in jeder BGA-Gruppe zum spätesten Untersuchungszeitpunkt (EGA ab 51. SSW) registriert (8-14 Apnoen/h). Es kristallisierte sich heraus, dass die Apnoehäufigkeit umso ausgeprägter war, je geringer die zeitliche Differenz zwischen Untersuchung und Geburt im einzelnen Fall war. Dies zeigte sich z. B. sehr deutlich im direkten Vergleich der BGA-Gruppen der 30.-32. zur 33.-35. SSW. Hier waren zu den jeweils gleichen Untersuchungszeitpunkten in der zweitgenannten Gruppe mehr Apnoen pro Stunde zu verzeichnen als bei den bis zu 5 Wochen eher geborenen Frühgeborenen der Erstgenannten. Zum Untersuchungszeitpunkt, welcher den errechneten Geburtszeitpunkt einschließt (EGA: 37.-43. SSW), erwies sich dieser Anstieg sogar als signifikant ($p = 0,029$).

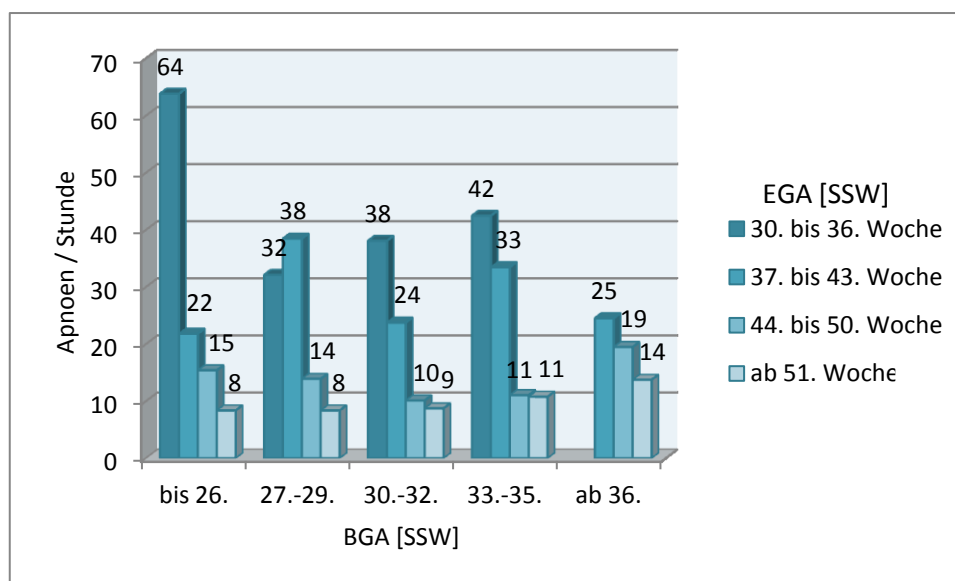


Abb. 6: Entwicklung des Apnoeindex abhängig von BGA und EGA

4.1.2 Absolute Apnoedauer

Diese Entwicklung spiegelte sich auch im Verlauf der „absoluten Apnoedauer“ wider. Hier war der Höchstwert (333 s/h) auch in der Gruppe der bis zur 26. SSW Geborenen zu finden. In den einzelnen BGA-Gruppen fielen die Werte stetig ab. In der Gruppe der ab der 51. SSW untersuchten Frühgeborenen fanden sich die jeweils kleinsten Werte (15-68 Apnoen/h x mittlere Apnoedauer). Auch bei dem direkten Vergleich der beiden im vorherigen Absatz beschriebenen BGA-Gruppen (30.-32. / 33.-35. SSW) zeigte sich ein dem Apnoeindex ähnliches Bild. Eine signifikante Abnahme der Werte mit steigendem Geburtsalter war nur in einem Fall zu verzeichnen. Entgegen dem kam es auch hier wieder zu einem signifikanten Anstieg in der EGA-Gruppe der 37.-43. SSW ($p = 0,003$; siehe Absatz 3.1.5).

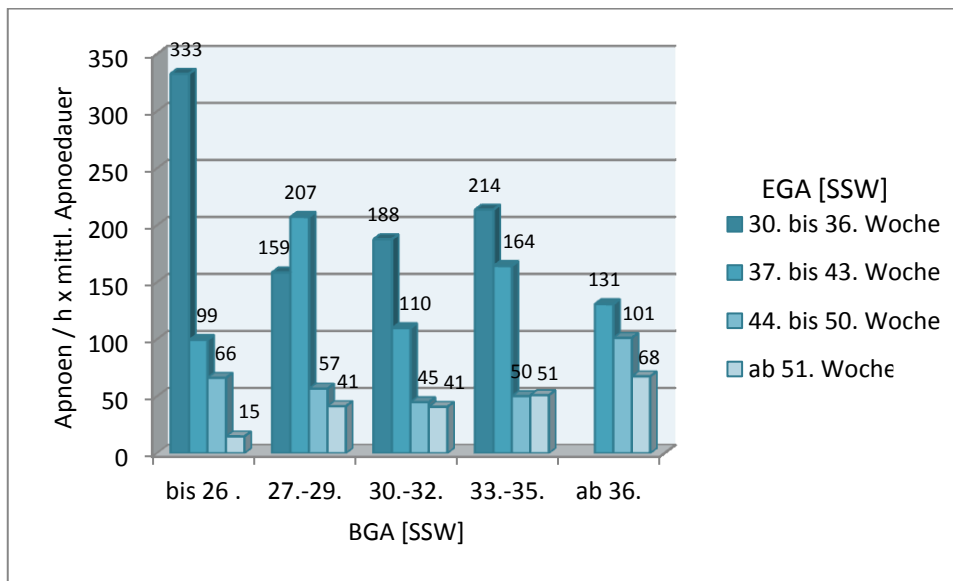


Abb. 7: Entwicklung der absoluten Apnoedauer abhängig von BGA und EGA

4.1.3 Mittlere Apnoedauer

Bei der mittleren Apnoedauer zeigte sich eine Verteilung der Werte zwischen dem Minimum 3,2 s und dem Maximum 4,9 s. Ein besonders prägnanter Verlauf dieses Parameters trat in der Gruppe der bis zur 26. SSW geborenen Kinder auf. Hier wurde die sukzessive Abnahme der Apnoedauer in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand des Untersuchungszeitpunktes von der Geburt besonders deutlich. Die längsten Apnoephasen (4,8-4,9 s) waren dort zu registrieren, wo der Untersuchungszeitpunkt am nächsten am Geburtszeitpunkt lag. Im Umkehrschluss verkürzte sich die mittlere Apnoedauer mit einer Zunahme der Wochen, die bis zur Untersuchung vergingen. Eine Ausnahme von dieser Entwicklung bildeten die fern des Geburtszeitpunktes liegenden Kontrollen nach der 50. Woche. Bis dahin kam es zu einer Reduktion der mittleren Apnoedauer. Diese Beobachtung war in den BGA-Gruppen 30.-32. und 33.-35. SSW signifikant ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,0001$).

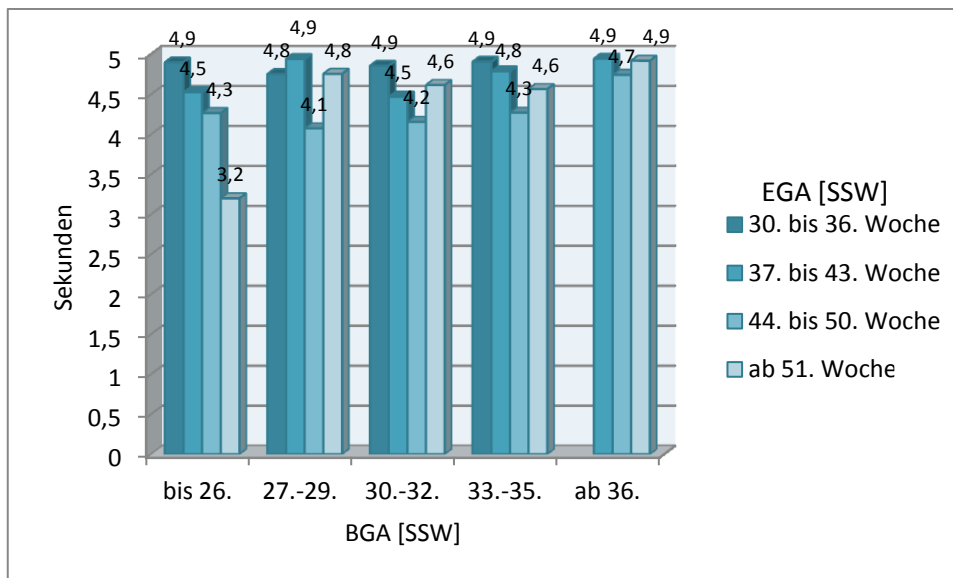


Abb. 8: Entwicklung der mittleren Apnoedauer abhängig von BGA und EGA

4.1.4 Maximale Apnoedauer

Noch deutlicher als beim Verlauf der mittleren Apnoedauer wurde dieser Zusammenhang am Beispiel der maximalen Apnoedauer. Abb. 9 zeigt die Mittelwerte dieser Kategorie für die bekannten Gruppen. Wie bei den anderen Parametern auch, ergab sich, dass die geburtsnäheren Kontrolluntersuchungen höhere Werte (Maximum = 11,5 s) aufwiesen, als die Kontrollen zu späteren Zeitpunkten (Minimum = 4,8 s). Der Abfall der maximalen Apnoedauer innerhalb einer jeden BGA-Gruppe erwies sich mit wenigen Ausnahmen als signifikant (siehe Absatz 3.1.5).

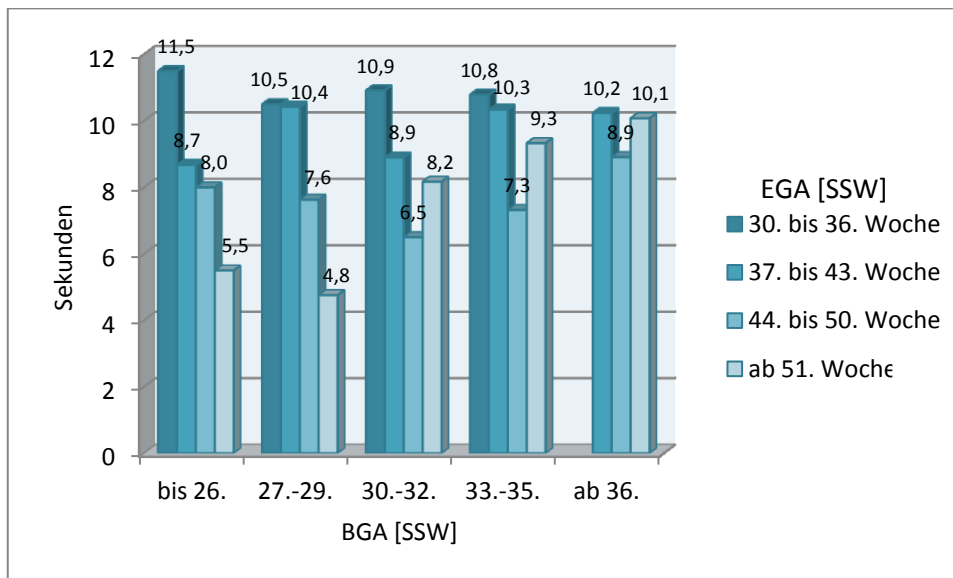


Abb. 9: Entwicklung der maximalen Apnoedauer abhängig von BGA und EGA

4.1.5 Signifikanz

Um im beschreibenden, nicht im analytischen Sinn die Signifikanz unserer Beobachtungen zu prüfen, verwendeten wir die in Abschnitt 3.2.4.2 beschriebenen statistischen Tests. Wir unterschieden bei unseren Untersuchungen die Entwicklung

der beschriebenen Parameter im zeitlichen Verlauf innerhalb der BGA- (Tab. 4) und EGA-Gruppen (Tab. 5). Weitere Ergebnisse von Signifikanztests für die jeweiligen Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen sind dem Anhang zu entnehmen. Aus den dort enthaltenen Werten geht hervor, dass die Signifikanz der Verläufe der BGA-Gruppen die der EGA-Gruppen deutlich übersteigt. Bei der Prüfung der zweitgenannten waren in der statistischen Analyse der Gruppen fast keine Signifikanzen festzustellen.

BGA-Gruppe	Asymptotische Signifikanz [p-Wert]			
	Apnoeindex	mittlere Apnoedauer	maximale Apnoedauer	absolute Apnoedauer
bis 26. SSW	0,002**	0,196	0,045*	0,002**
27. – 29. SSW	0,003**	0,061	0,143	0,003**
30. – 32. SSW	0,0001***	0,001**	0,0001***	0,0001***
33. – 35. SSW	0,0001***	0,0001***	0,0001***	0,0001***
ab 36. SSW	0,064	0,444	0,115	0,101

Tab. 4: BGA - Signifikanzprüfung

(*signifikant ($p < 0,05$), **sehr signifikant ($p < 0,01$), ***hoch signifikant ($p < 0,001$))

EGA-Gruppe	Asymptotische Signifikanz [p-Wert]			
	Apnoeindex	mittlere Apnoedauer	maximale Apnoedauer	absolute Apnoedauer
30. – 36. SSW	0,018*	0,489	0,721	0,025*
37.– 43. SSW	0,001**	0,005**	0,035*	0,003**
44. – 50. SSW	0,200	0,002**	0,005**	0,107
ab 51. SSW	0,102	0,132	0,083	0,054

Tab. 5: EGA - Signifikanzprüfung

(*signifikant ($p < 0,05$), **sehr signifikant ($p < 0,01$), ***hoch signifikant ($p < 0,001$))

4.2 Vergleich der Gruppen - eingeteilt nach dem Abstand der Untersuchungszeitpunkte voneinander

Im vorherigen Abschnitt deutete sich eine signifikante Abhängigkeit der Untersuchungsergebnisse von der zeitlichen Differenz der Untersuchungen an. Um diese Entwicklung noch genauer beurteilen zu können, wählten wir die in Absatz 3.1.2 geschilderte Gruppeneinteilung für den zweiten Teil unserer Analyse. Wir verglichen dazu jeweils die Gruppen 2, 3 und 4 mit der Gruppe 1. Dies entspricht einem Vergleich der Apnoeparameter der ersten Untersuchung mit denen der späteren Kontrolluntersuchungsergebnisse derselben Kinder. Die folgende Abbildung zeigt die Aufteilung des Kollektivs in die genannten Gruppen. Der Anteil der als „Ausschlussgruppe“ bezeichneten Kinder ergab sich als Extraktion nach Anwendung der Ausschlusskriterien.

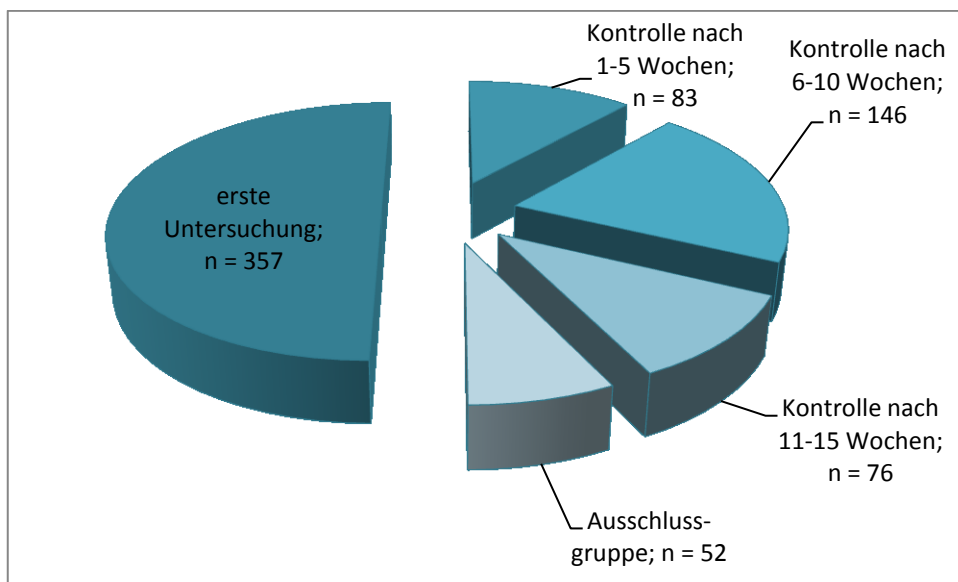


Abb. 10: Untersuchungskollektiv – Aufgliederung nach dem Untersuchungszeitpunkt

4.2.1 Gruppe 1

Diese Gruppe umfasst, nach Anwendung der Ausschlusskriterien, die Daten der ersten Untersuchung von 357 mehrfachuntersuchten Frühgeborenen. Die wichtigsten Befunde von Gruppe 1 sind in Tabelle 6 dargestellt. Dabei umfasst das Geburtsalter eine Spannweite von der 24. bis zur Vollendung der 37. SSW. Das mittlere Gestationsalter in dieser Gruppe lag hier bei 32,7 Wochen, der Mittelwert des Schwangerschaftsalters zum Untersuchungszeitpunkt in Gestationswochen ist die 38,3. Woche. Damit lag die durchschnittliche zeitliche Differenz zwischen Geburt und polysomnographischer Untersuchung bei etwa 6 Wochen. Die Frühgeborenen der ersten Gruppe unserer Untersuchung hatten im Mittel eine absolute Apnoedauer von 180,6 Sekunden, wobei die mittlere Apnoedauer 4,8 s und der Apnoeindex 35,7 Apnoen/h betrug.

Gestationsalter [SSW]	32,7
Patientenalter [SSW]	38,3
Differenz BGA und EGA [Wochen]	5,6
Absolute Apnoedauer	180,6
Apnoeindex [# /h]	35,7
Mittlere Apnoedauer [s]	4,8
Maximale Apnoedauer [s]	10,5

Tab. 6: *Gruppe 1 – Mittelwerte*

4.2.2 Vergleich der Gruppen 1-4

Der Vergleich der Gruppen 1 bis 4 baut auf den oben genannten Daten auf. Der beschriebenen ersten Untersuchungsgruppe folgen die Kontrolluntersuchungen dabei in fünf Wochen-Abständen – Gruppe 2 zeigt die Kinder 1-5 Wochen nach der ersten Untersuchung, Gruppe 3 zeigt diejenigen, die 6-10 Wochen nach der Ersten untersucht wurden, und Gruppe 4 gibt die Ergebnisse der in der 11.-15. Woche Untersuchten wieder. Wir verglichen die Entwicklung der respiratorischen Stabilität der Frühgeborenen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten nach der Geburt. Es zeigte sich, wie in Abb. 7-10 dargestellt, dass der Apnoeindex sowie die absolute, mittlere und maximale Apnoedauer mit einem zunehmenden Abstand der Kontrolluntersuchung vom Geburtszeitpunkt signifikant abnahmen.

4.2.2.1 Apnoeindex

Der Apnoeindex fiel vom Maximum (35,7 Apnoen/h) bei der ersten Untersuchung hoch signifikant ($p < 0,001$) auf ein Minimum (14,7 Apnoen/h) in der Gruppe 4. Hierbei war im Vergleich von Gruppe 3 zu Gruppe 4 keine signifikante Reduktion des Apnoeindex nachzuweisen.

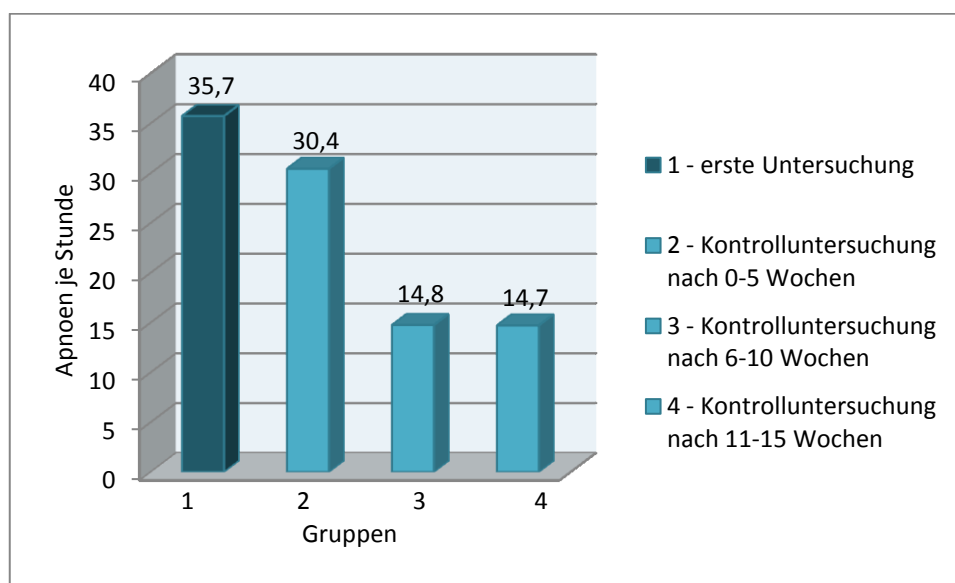


Abb. 11: Apnoeindex zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

4.2.2.2 Absolute Apnoedauer

Während bei der ersten Untersuchung noch ein Wert von 180,6 s/h zu verzeichnen war, sah man eine hoch signifikante ($p < 0,001$) Reduktion der Werte bis zum Untersuchungszeitpunkt 11-15 Wochen danach. Hier wurde nur noch ein Wert von 67,9 s/h erreicht. Wie die Graphik zeigt, kam es nach der 10. Woche zu keiner weiteren Reduktion der absoluten Apnoedauer.

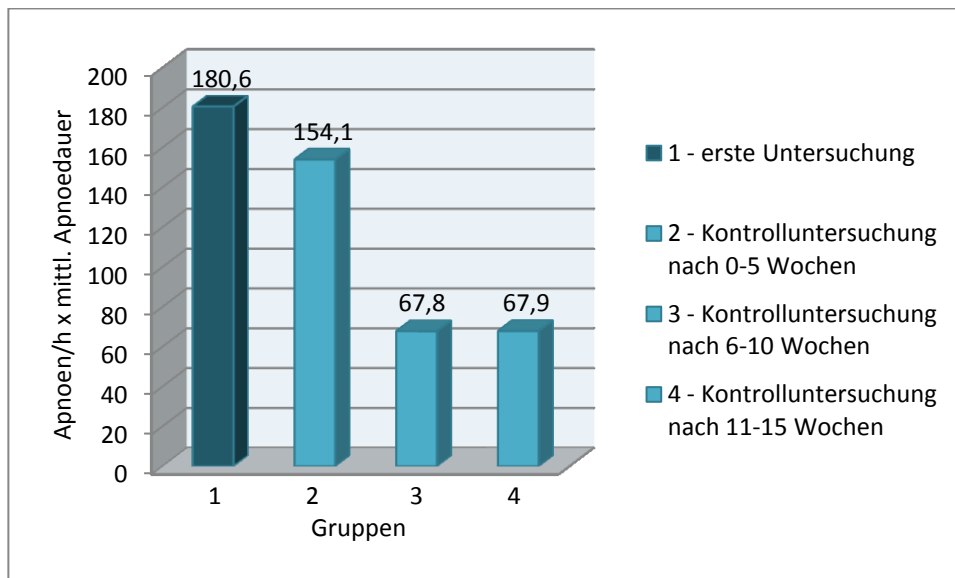


Abb. 12: Absolute Apnoedauer zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

4.2.2.3 Mittlere Apnoedauer

Bei der mittleren Apnoedauer war ein sehr signifikanter Abfall ($p = 0,002$) der Werte von Gruppe 1 (4,84 s) zur Gruppe 4 (4,54 s) nachweisbar. Auffällig war, dass es auch hier bei den Kontrolluntersuchungen nach der 10. Woche zu keiner weiteren signifikanten Reduktion der Apnoedauer im Vergleich zur Vorgruppe kam.

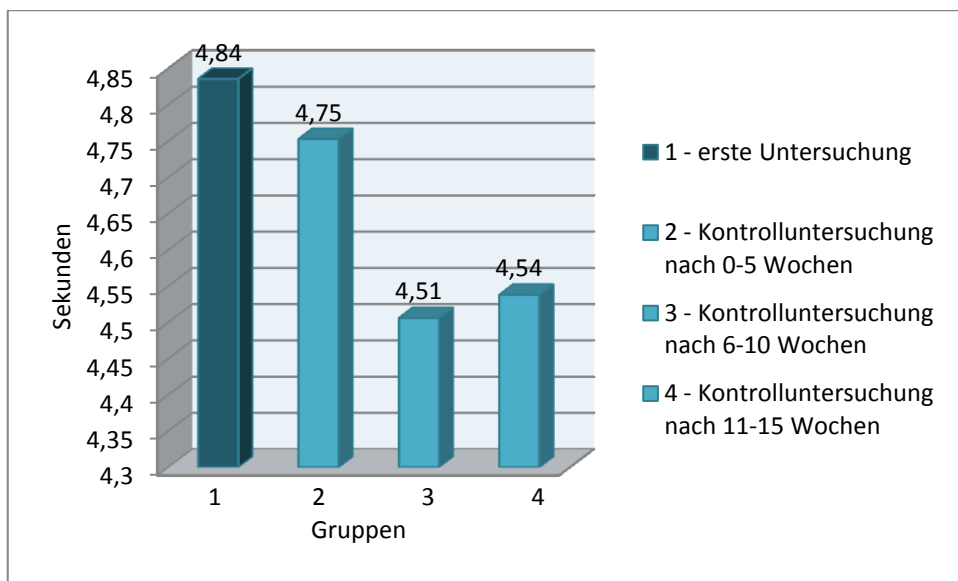


Abb. 13: Mittlere Apnoedauer zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

4.2.2.4 Maximale Apnoedauer

Die größte Apnoedauer hatten die Säuglinge wiederum geburtsnah, d. h. zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (10,5 s). Von da an war bis zur Gruppe 4 eine hoch signifikante Reduktion der Apnoedauer zu registrieren ($p < 0,001$). Hier war bei den Kontrolluntersuchungen nach der 10. Woche ebenfalls keine signifikante Abnahme der Apnoedauer zu erkennen.

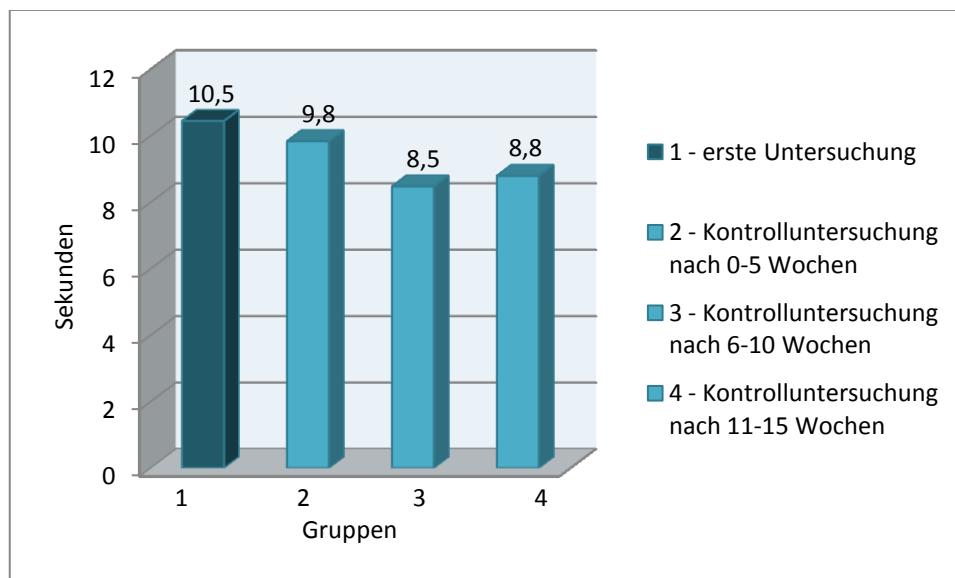


Abb. 14: Maximale Apnoedauer zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

4.2.2.5 Signifikanz

Neben den bereits erwähnten Signifikanzprüfungen verglichen wir auch die einzelnen Untersuchungszeitpunkte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt:

Gruppe	Asymptotische Signifikanz [p-Wert]			
	mittlere Apnoedauer	maximale Apnoedauer	absolute Apnoedauer	Apnoeindex
1 → 2 ^a	0,037*	0,008**	0,02*	0,031*
1 → 3 ^a	0,0001***	0,0001***	0,0001***	0,0001***
1 → 4 ^a	0,0001***	0,0001***	0,0001***	0,0001***
2 → 3 ^a	0,118	0,013*	0,0001***	0,0001***
3 → 4 ^a	0,869	0,799	0,694	0,784
1 → 4 ^b	0,002**	0,0001***	0,0001***	0,0001***

Tab. 7: Ergebnisse der Signifikanzprüfung - Gruppe 1 bis 4

(*signifikant ($p < 0,05$), **sehr signifikant ($p < 0,01$), ***hoch signifikant ($p < 0,001$),
^a = Wilcoxon-Test, ^b = Friedman-Test)

4.3 Vergleich der Daten mit einem Referenzkollektiv

Im dritten Teil resultierte der folgende Vergleich der Apnoehäufigkeit und -schwere unseres Frühgeborenenkollektivs mit Daten gesunder, reifgeborener Kinder.

4.3.1 Referenzgruppe

Die verwendete Referenzgruppe wurde, wie in Abschnitt 3.1.2.3 beschrieben, ermittelt. Um die Repräsentativität unseres Kollektivs zu überprüfen, verglichen wir unsere Apnoeparameter mit denen aus der Literatur [106]. Hier verwendeten wir die Daten von Kindern, welche 1,5 bis 3 Monate nach der Geburt untersucht worden sind. Dieser Zeitraum deckte sich mit dem unseres Kollektivs, welches im Mittel 10 Wochen nach der Geburt polysomnographiert wurde. Dabei ergab sich, wie in Tabelle 9 dargestellt, eine annähernde Übereinstimmung im Bereich der unteren und mittleren Perzentilen. Jedoch im Bereich der Perzentilen 90 und 95 zeigten sich für die Säuglinge unserer Untersuchungsreihe deutlich höhere Werte.

Gestationsalter [SSW]	38,9
Patientenalter [SSW]	48,9
Differenz zwischen BGA und EGA [Wochen]	10,0
Absolute Apnoedauer	112,4
Apnoeindex [# /h]	21,8
Mittlere Apnoedauer [s]	4,9
Maximale Apnoedauer [s]	10,8

Tab. 8: *Referenzgruppe*

Von den 156 Kindern des Referenzkollektives waren 47,5 % weiblich und 52,5 % männlich. Das mittlere BGA lag am Ende der 38. SSW, der Untersuchungszeitpunkt in der 48. SSW. Der mittlere Apnoeindex betrug 21,8 Apnoen/h. Die Mittelwerte für die maximale und mittlere Apnoedauer waren 10,05 s und 4,9 s. Es ergab sich ein Wert für die absolute Apnoedauer von 112,4 s/h.

Perzentile	max. Apnoedauer [s]		mittl. Apnoedauer [s]		abs. Apnoedauer [s/h x #]		Apnoeindex [# /h]	
	RG	L	RG	L	RG	L	RG	L
5	6,43	5,2 (6,4)	4,0	3,54 (3,76)	16,23	17 (15)	3,3	4,5 (3,7)
10	7,0	6,0 (7,0)	4,27	3,63 (3,79)	23,52	26 (23)	5,2	6,5 (5,3)
25	8,5	7,8 (8,0)	4,5	3,92 (3,97)	40,33	40 (39)	8,7	10,2 (8,5)
50	10,0	9,0 (9,0)	4,85	4,18 (4,36)	67,25	68 (67)	13,8	14,9 (16,0)
75	11,5	11,0 (11,0)	5,2	4,56 (4,71)	128,87	126 (144)	26,1	28,0 (25,5)
90	13,0	12,0 (12,0)	5,7	4,98 (5,03)	235,14	180 (186)	46,97	38,7 (38,8)
95	15,0	12,0 (13,0)	6,02	5,16 (5,37)	442,68	223 (224)	79,99	45,2 (49,0)

Tab. 9: Vergleich der Referenzgruppe (RG) mit Daten aus der Literatur (L) [106]

(Die Literaturwerte entsprechen einem Untersuchungszeitpunkt von 1,5-3 Monaten nach der Geburt, in Klammern sind die Werte aus der Literatur für die Untersuchung von 0-1,5 Monaten angegeben.)

4.3.2 Vergleich unseres Untersuchungskollektives mit der Referenzgruppe

In diesem Abschnitt zeigte sich, dass die Frühgeborenen mit Erreichen des errechneten Geburtstermins eine dem Referenzkollektiv gegenüber dezent verminderte Stabilität der respiratorischen Parameter aufwiesen. Es zeigte sich zudem, dass sich eine rasche Angleichung der Werte vollzog.

4.3.2.1 Apnoeindex

Betrachtete man im Vergleich der Gruppen den Zeitpunkt der ersten Untersuchung, stellte man fest, dass bei den Frühgeborenen mit 35,7 Apnoen/h noch signifikant mehr Apnoen/h auftraten als bei dem Referenzkollektiv, bei welchem wir einen Index von 31,7 Apnoen/h ermittelten ($p = 0,036$). Zu den späteren Untersuchungszeitpunkten glich sich das Verhältnis jedoch an und kehrte sich ab 6 Wochen nach der ersten Untersuchung sogar um. Diese Entwicklung war aber nicht signifikant.

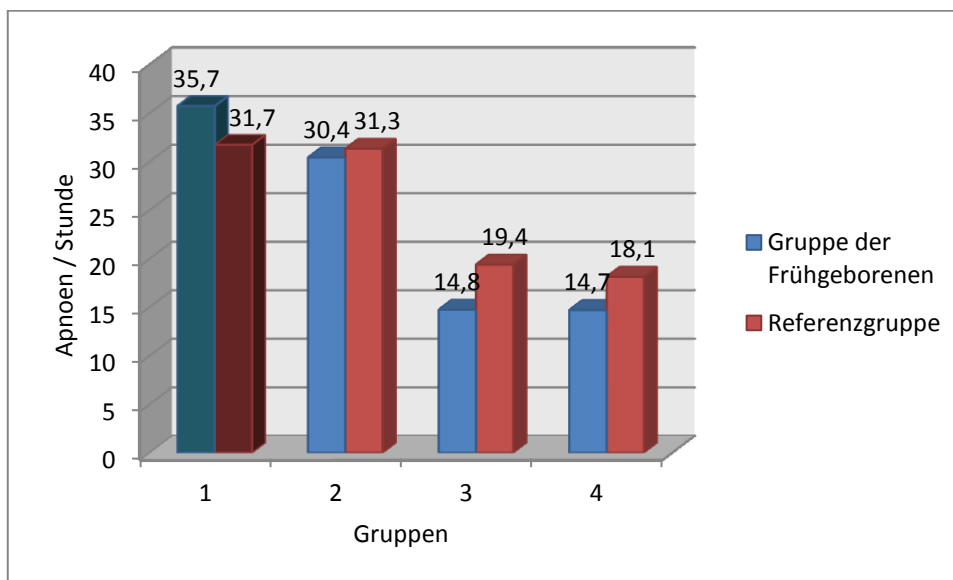


Abb. 15: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich des Apnoeindex

(Gruppe 1 = erste Untersuchung, graphisch eine Nuance dunkler, um hervorzuheben, dass sich alle weiteren Gruppen auf diese beziehen; Gruppe 2 = Kontrolluntersuchung nach 0-5 Wochen; Gruppe 3 = Kontrolluntersuchung nach 6-10 Wochen; Gruppe 4 = Kontrolluntersuchung nach 11-15 Wochen)

4.3.2.2 Absolute Apnoedauer

Im direkten Vergleich der Frühgeborenen mit unserer Referenzgruppe zeigte sich, dass bezüglich der absoluten Apnoedauer keine signifikanten Unterschiede bestanden. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 überstieg die Apnoedauer der Frühgeborenen noch die der gesunden Reifgeborenen. Ab dem 2. Untersuchungszeitpunkt nahm diese Entwicklung bei den Frühgeborenen jedoch langsamer ab als bei dem Referenzkollektiv, so dass deren Werte in der Folge die der Frühgeborenen übertrafen. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant (siehe Absatz 4.3.2.5.).

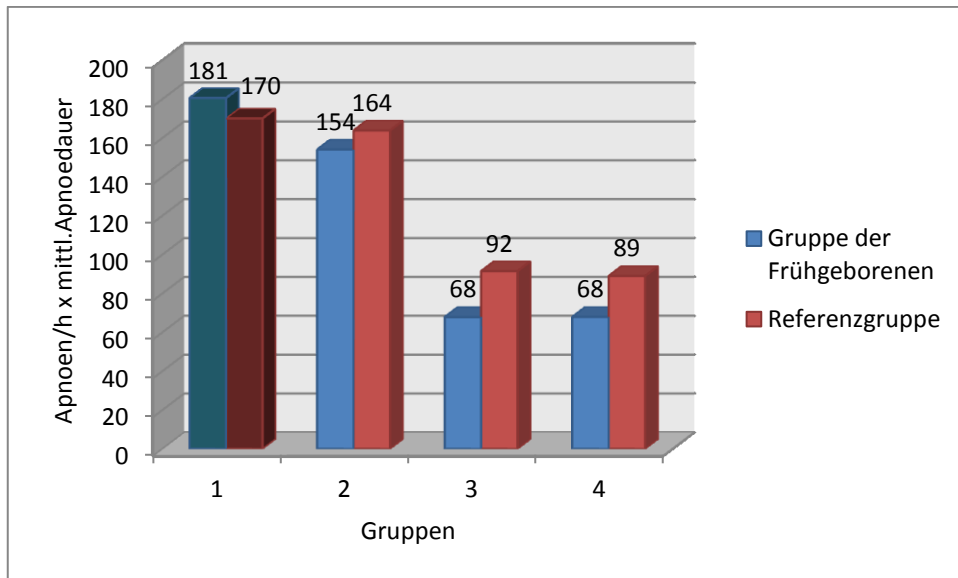


Abb. 16: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich der absoluten Apnoedauer

(Gruppe 1 = erste Untersuchung, graphisch eine Nuance dunkler, um hervorzuheben, dass sich alle weiteren Gruppen auf diese beziehen; Gruppe 2 = Kontrolluntersuchung nach 0-5 Wochen; Gruppe 3 = Kontrolluntersuchung nach 6-10 Wochen; Gruppe 4 = Kontrolluntersuchung nach 11-15 Wochen)

4.3.2.3 Mittlere Apnoedauer

Bereits zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung zeigten die Frühgeborenen keine höheren Werte bei Betrachtung dieses Parameters. Es ergaben sich sogar signifikant kürzere mittlere Apnoedauern in Gruppe 1 ($p = 0,031$) und Gruppe 4 ($p = 0,047$). Während die Reifgeborenen in diesen Gruppen 5,02 s bzw. 4,91 s lange Apnoen hatten, erreichten die frühgeborenen Kinder zum gleichen Zeitpunkt nur Apnoedauern von 4,84 s bzw. 4,54 s.

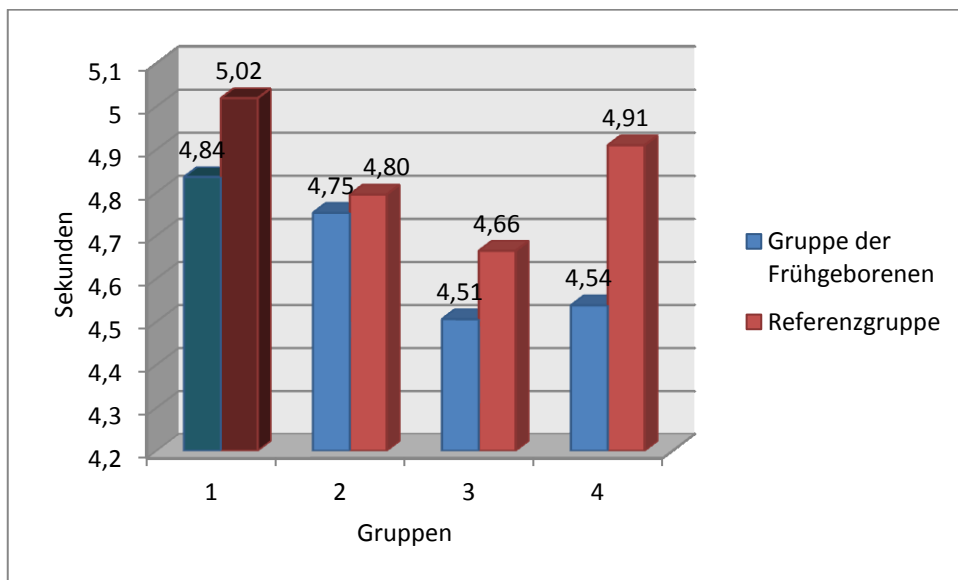


Abb. 17: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich der mittleren Apnoedauer

(Gruppe 1 = erste Untersuchung, graphisch eine Nuance dunkler, um hervorzuheben, dass sich alle weiteren Gruppen auf diese beziehen; Gruppe 2 = Kontrolluntersuchung nach 0-5 Wochen; Gruppe 3 = Kontrolluntersuchung nach 6-10 Wochen; Gruppe 4 = Kontrolluntersuchung nach 11-15 Wochen)

4.3.2.4 Maximale Apnoedauer

Ein ähnliches Bild wie bei der mittleren Apnoedauer zeigte sich bei dem Vergleich der maximalen Apnoedauer beider Kollektive. Dabei lagen auch hier die Mittelwerte der Frühgeborenen in den einzelnen Gruppen unter denen der Reifgeborenen. Eine Signifikanz für diese Beobachtung konnte nur in Gruppe 3 nachgewiesen werden. Hier ergab sich für die Frühgeborenen eine maximale Apnoedauer von 8,5 s, während das Referenzkollektiv einen Wert von 9,2 s erreichte.

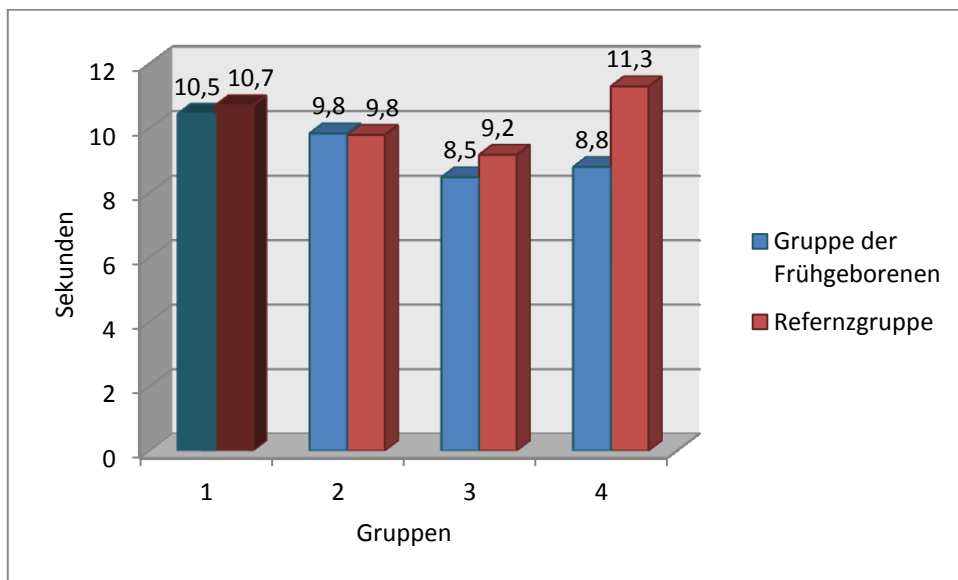


Abb. 18: Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv bezüglich der maximalen Apnoedauer

(Gruppe 1 = erste Untersuchung, graphisch eine Nuance dunkler, um hervorzuheben, dass sich alle weiteren Gruppen auf diese beziehen; Gruppe 2 = Kontrolluntersuchung nach 0-5 Wochen; Gruppe 3 = Kontrolluntersuchung nach 6-10 Wochen; Gruppe 4 = Kontrolluntersuchung nach 11-15 Wochen)

4.3.2.5 Signifikanz

Beim Vergleich unseres Referenzkollektives mit den Frühgeborenen unserer Untersuchungsreihe ergaben sich nur in wenigen Fällen signifikante Unterschiede. Die in den vorherigen Absätzen erwähnten Ergebnisse und die Werte der übrigen Signifikanzprüfungen zeigt die folgende Tabelle:

	Maximale Apnoedauer	mittlere Apnoedauer	absolute Apnoedauer	Apnoeindex
Gruppe 1	0,331	0,031*	0,078	0,036*
Gruppe 2	0,490	0,466	0,726	0,744
Gruppe 3	0,037*	0,333	0,073	0,096
Gruppe 4	0,073	0,047*	0,300	0,404

Tab. 10: *Ergebnisse der Signifikanzprüfung - Vergleich der Frühgeborenen mit dem Referenzkollektiv*

(* = signifikant ($p < 0,05$))

5 Diskussion

In der vorliegenden Promotionsarbeit sollte die kardiorespiratorische Stabilität von Frühgeborenen untersucht werden. Neben dem Ausgangsstatus beurteilten wir die sukzessive Entwicklung der Atmung und verglichen die erhobenen Daten darüber hinaus mit den Werten des Referenzkollektivs gesunder, reifgeborener Kinder.

Wir unterschieden bei unseren Untersuchungen den Einfluss des Gestationsalters bei Geburt auf die Entwicklung einer stabilen Atmung per se sowie die Abhängigkeit des Verlaufes von dem steigenden postnatalen Alter. Anhand unserer Ergebnisse konnten wir zeigen, dass sowohl das Gestationsalter als auch das postnatale Alter eine inverse Entwicklung zur Apnoeinzidenz aufweisen. Erstaunlicherweise zeigte sich dabei, dass Letztgenanntes einen bedeutenderen Einfluss zu haben scheint. Darüber hinaus nahm auch die Länge der einzelnen Atemaussetzer mit einer Zunahme der genannten Parameter ab, so dass sich die absolute Apnoedauer als Resultat auch verringerte. Besonders eindrücklich konnten unsere Daten des zweiten Teils unserer Auswertung diese Phänomene bestätigen. Hier zeigten wir, wie sich die Apnoeparameter ausgehend von dem Zeitpunkt der ersten polysomnographischen Untersuchung zu einem Folgetermin 0-5, 6-10 und 11-15 Wochen nach dieser ersten Untersuchung entwickelten. Die These, dass sich sowohl Apnoefrequenz als auch deren Dauer im zeitlichen Verlauf verringern, findet allgemeine Anerkennung in der Fachliteratur [68,86,99,107]. Dennoch besteht einerseits Uneinigkeit über den chronologischen Rahmen dieser Entwicklungsschritte und andererseits über die zugrunde liegenden ätiologischen, ontogenetischen und umweltabhängigen Faktoren, welche diese Entwicklung beeinflussen.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität von Frühgeborenen konnten wir in unserer Untersuchungsreihe zeigen, dass ausgeprägte Parallelen zu der Entwicklung Reifgeborener zu erkennen sind. Wie zu vermuten war, zeigten die Frühgeborenen mit dem kleinsten BGA die mit Abstand höchsten Werte der beobachteten Parameter und damit die größte

kardiorespiratorische Instabilität. Bei allen beobachteten Altersstufen kam es jedoch mit einer Zunahme des postnatalen Alters zu einer raschen Abnahme der Apnoeinzidenz und -länge. Dabei war dieser Verlauf bei kleineren im Vergleich zu größeren Frühgeborenen sehr ähnlich. Sogar Reifgeborene zeigten diesen Prozess. Auffällig war, dass bei einem Untersuchungszeitpunkt nach der 44. SSW kaum noch ein Unterschied zwischen ehemaligen Frühgeborenen und Reifgeborenen auszumachen war. Der Vergleich aller Gruppen zum Untersuchungszeitpunkt ab der 52. Woche ergab keinerlei signifikante Unterschiede mehr. Die in der Literatur allgemein gültige Aussage: je jünger das Frühgeborene zum Zeitpunkt der Geburt, desto kardiorespiratorisch instabiler ist es im weiteren Verlauf, ist laut unseren Ergebnissen also nicht ganz korrekt.

Wir zeigten im zweiten Teil unserer Auswertung, dass kleinere Frühgeborene zu einem Zeitpunkt vor dem eigentlichen Geburtstermin durchaus kardiorespiratorisch stabiler sein können als Frühgeborene mit einem höheren BGA. Als entscheidender Parameter kristallisierte sich hierbei das tatsächliche postnatale Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung heraus. Mit einer Zunahme der Zeit, welche das Kind auf der Welt war, stieg die respiratorische Stabilität stetig an. Miller gibt hier eine postnatale Zeitspanne von 1-20 Wochen an, in der die Apnoefrequenz signifikant abnehme. Er sagt aber auch, dass im korrigierten Alter von etwa 50 Wochen die Frühgeborenen im Bereich der Apnoehäufigkeit von Reifgeborenen liegen [64,65]. Eine solche Reduktion der Apnoehäufigkeit mit der Zunahme des postnatalen Alters wird auch an anderer Stelle beschrieben [2,7,65,68,70,79,86,94,99,108,109,110,111]. Tudehope beschrieb in einer Studie mit 164 VLBW-Kindern, dass im korrigierten Alter von 37 Wochen bei 88 % des Kollektivs seiner Untersuchungsreihe die Apnoen verschwanden. Nach 40 Wochen waren nur noch bei 3 Kindern Atemaussetzer zu registrieren [18]. Barrington propagierte, dass die Frequenz der zu messenden Apnoen nahe des Geburtstermins am höchsten sei, dabei trete die erste Apnoe im Mittel im Alter von 8,5 Stunden auf [68].

In vielen Studien wird aber noch immer das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt (BGA) als ausschlaggebender Faktor für die Frequenz und Dauer der Apnoen

genannt [6,8,11,22,86,94,112]. So wird häufig postuliert, dass mit einer Abnahme des Gestationsalters bei Geburt eine Zunahme der zu registrierenden Apnoen zum Entlassungszeitpunkt assoziiert sei [87]. Andere Autoren beziehen sich bei der Beurteilung der Reife des Kindes nicht auf das Gestationsalter (BGA), sondern auf das Geburtsgewicht [22,64,86,113,114,115,116]. Henderson-Smart erhob Daten für die Inzidenz von rezidivierenden, verlängerten Apnoen bei Frühgeborenen. Er fand eine Abnahme der Häufigkeit mit steigendem Geburtsalter. So hatten von den Frühgeborenen seiner Untersuchungsreihe, welche vor der 30. SSW geboren wurden, mehr als 80 % schwere Apnoen. Sie zeigten sich aber nur noch bei der Hälfte der Frühgeborenen mit einem Geburtsalter zwischen 30.-31. SSW und bei 14 % der zwischen der 32.-33. Woche geborenen Frühgeborenen. Zwischen der 34.-35. SSW zeigten nur noch 7 % diese Atemaussetzer [86]. Auch Jones konnte zeigen, dass bei den Frühgeborenen, welche vor der 29. Woche geboren wurden, 91 % Apnoe entwickelten, von den zwischen der 29. und 30. geborenen aber nur 31 % [4]. Eine weitere, bedeutende Studie auf diesem Feld, welche den Einfluss des Gestationsalters auf den Apnoeindex bei „normalen“ Reifgeborenen und Frühgeborenen untersucht, kommt von Curzi-Dascalova und seinem Forschungsteam. In deren Untersuchungsreihe zeigte sich bei einem BGA ab der 39. SSW eine deutliche Abnahme der registrierten Werte. Die von ihnen durchgeführten Untersuchungen fanden alle in den ersten 10 Lebenstagen statt. Sie registrierten vor allem zentrale Apnoen, fast keine obstruktiven. Der Apnoeindex verminderte sich mit einer Zunahme des Gestationsalters. Bei den in der 31.-34. SSW Geborenen war der entsprechende Apnoeindex 6,4 Apnoen/h, bei der Gruppe der in der 35.-36. SSW Geborenen 5,6 Apnoen/h, bei der 37.-38. SSW 4,6 Apnoen/h und bei der 39.-41. nur noch 0,7 Apnoen/h. Die meisten Atempausen hatten hier eine Länge zwischen 2 und 4,9 s. Curzi-Dascalova fand keine signifikanten Unterschiede bei allen Parametern und Schlafstadien zwischen den in der 31.-34., 35.-36. und 37.-38. SSW Untersuchten, jedoch einen signifikanten Rückgang aller Parameter bei den ab der 39.-41. SSW Geborenen zu allen anderen Parametern. Diese nahmen im ersten Monat noch weiter ab [66]. Aus den dargestellten Ergebnissen ergab sich die Frage ob kleinere

Frühgeborene bei Erreichen des eigentlichen Geburtstermins noch respiratorisch instabiler als reifere zu dem vergleichbaren Zeitpunkt sind.

Gaultier schrieb 1985, dass die Apnoefrequenz von Frühgeborenen, wenn sie den errechneten Geburtszeitpunkt erreichten, mit der von Reifgeborenen identisch sei [59]. 1981 postulierte Henderson-Smart, dass je größer das Gestationsalter der Frühgeborenen bei Geburt sei, das korrigierte Alter bei der letzten Apnoe sinke [94]. Es kristallisierte sich also heraus, dass die Geburt, als drastisches Ereignis des fetalen Lebens, einen großen Einfluss auf die weitere Entwicklung der kardiorespiratorischen Funktionen des Neugeborenen zu haben scheint. Nach Meinung von Karlberg sei allein der Vorgang der Geburt der wichtigste Faktor in der Entwicklung einer stabilen Atmung [38]. Der Atmungsbeginn spielt umgekehrt auch eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des Kindes postnatal. Tatsächlich kommt es im Zuge der Geburt zu gravierenden Veränderungen in der Homöostase des kindlichen Blutes. Der Blutsauerstoff hat fetal ein sehr geringes Level, welches aber für den Zellumsatz intrauterin genügt. Für den extrauterinen Stoffwechsel werden aber höhere Level benötigt. Der Sauerstoffpartialdruck sinkt perinatal zunächst und steigt dann von den fetalen Werten, welche im Bereich von 20-35 mmHg liegen, auf 60-80 mmHg an. Umgekehrt verhält es sich mit dem PaCO_2 . Dieser steigt postnatal kurzzeitig an, fällt dann aber von ehemals 40 mmHg auf einen Level von 35-40 mmHg ab. Stimuli, die für den postnatalen Beginn der Atembewegungen verantwortlich zu sein scheinen, sind der beschriebene Anstieg des Kohlenstoffdioxids im Blut, die sich entwickelnde metabolische Azidose, aber auch sensorische, taktile, thermische, akustische und visuelle Reize. Die Bedeutung der Geburt wird in einer Reihe anderer wissenschaftlicher Arbeiten wiederum im zeitlichen Kontext betont. Dabei soll bei der Entwicklung einer stabilen Atmung der errechnete, physiologisch korrekte Geburtszeitpunkt die wichtigste Rolle spielen [86,94].

Mit dieser Aussage können wir nach Auswertung unserer Ergebnisse nicht hundertprozentig konform gehen. Wir konnten in unserer Untersuchungsreihe zeigen, dass der errechnete Geburtstermin in der Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität nur eine untergeordnete Rolle spielt. Zu diesem Zeitpunkt waren

unsere Frühgeborenen noch instabiler als die Reifgeborenen der Vergleichsgruppe. Auch Schlüter beschreibt in einer Veröffentlichung von 1999, bezogen auf die obstruktiven Apnoen, ebensolche Ergebnisse: Frühgeborene mit dem Reifealter ± 0 Wochen hatten häufigere und längere obstruktive Apnoen als Reifgeborene zum vergleichbaren Zeitpunkt [82]. Schaut man sich die Werte der von uns zwischen der 37. und 43. SSW untersuchten Frühgeborenen in Teil 1 an, wird deutlich, dass die Ergebnisse auch bei ihnen noch um ein höheres Apnoeniveau schwanken als bei dem zu dieser Zeit untersuchten Reifgeborenen. Anders verhält es sich zu dem zeitlich folgenden Untersuchungszeitpunkt der 44. bis 50. SSW. Hier scheinen die Frühgeborenen ein ähnlich stabiles Niveau erreicht zu haben, was in der Folge auch für alle verschieden reifen Frühgeborenen in etwa auf diesem konstanten Level bleibt. Auch Lee vertritt diese These. Bei den Frühgeborenen ihrer Untersuchungsreihe fiel die Apnoerate postnatal sehr schnell. Aber auch hier war sie erst in der 44. Woche korrigierten Alters vergleichbar mit der der Reifgeborenen [110]. Eine ähnliche Aussage kommt auch von Roos. Er sagt, dass es sehr unwahrscheinlich sei, dass Apnoen vor Beendigung des ersten Lebensstages oder nach der 44. Schwangerschaftswoche auftreten [21]. Parmelee postulierte bereits 1972, dass zwar schon ab der 40. Woche bei Reifgeborenen und Frühgeborenen die Apnoehäufigkeit sehr ähnlich anmutet, eine komplette Angleichung aber erst verzögert erfolge. Nach ihren Untersuchungsergebnissen vollzieht sich die Angleichung erst im dritten postnatalen Monat. Allerdings definierten sie Apnoen auch als Atemaussetzer von mindestens sechs Sekunden Länge [117]. In einer Longitudinalstudie mit 12 Frühgeborenen, welche von der 40. bis zur 64. Woche beobachtet wurden, fand Albani im Vergleich zu Reifgeborenen bei Frühgeborenen signifikant mehr Apnoen in der 40. Woche. Bei einer Kontrolluntersuchung in der 52. Woche hatten die Frühgeborenen weniger und kürzere Apnoen als das Referenzkollektiv der Reifgeborenen. Ihrer Vermutung nach hänge dieses Phänomen mit einer Art Kompensationsmechanismus der Frühgeborenen bei chronischer Hypoxie zusammen [118]. Die letztgenannte These korreliert mit den Untersuchungsergebnissen unserer Studie. Auch wir fanden zum physiologischen Geburtstermin noch höhere Werte bei ehemaligen Frühgeborenen. Auch wir konnten

zu einem Untersuchungszeitpunkt, welcher mindestens 6 Wochen nach diesem lag, kleinere Werte bei den Frühgeborenen eruieren. In diesem Zusammenhang ist eine interessante Studie von Brand zu erwähnen. Er hat das Hirn von fünf Frühgeborenen post mortem histologisch untersucht. Die Überlebenszeit ihres Kollektivs variierte zwischen 50 Tagen und 10 Monaten. Dabei konnten er eine vermehrte Vaskularisation und Gliose, keinen Nervenzelluntergang und normale Myelinisierung nachweisen und schlussfolgerte daraus, dass diese Befunde im Sinne von neuronaler Hypertrophie Anpassungsvorgänge des Frühgeborenenhirns auf die chronische Hypoxie repräsentieren [119]. Auch andere Autoren formulierten, dass Atemaussetzer auch noch nach dem eigentlichen Geburtstermin persistieren können [109,113]. Barrington fand bereits zwischen dem ersten und dem 4.-7. postnatalen Tag signifikante Unterschiede in der Apnoefrequenz [68].

Es scheint also einige Parallelen in der postnatalen Entwicklung von Frühgeborenen und Reifgeborenen zu geben. Beide scheinen eine Art Adaptationsphase durchzumachen. In der Literatur wird beschrieben, dass termingerecht geborene Kinder etwa 4 Wochen brauchen, um ihre Atmung auf die extrauterinen Umstände anzupassen, bis ihre Atmung letztlich als stabil bezeichnet werden kann [21,106,110]. Diesen Vorgang der Adaptation kann man auch bei den Frühgeborenen beobachten. Im 2. Teil unserer Auswertung zeigte sich, dass diese ab dem Untersuchungszeitpunkt, welcher mindestens 6 Wochen nach der ersten Untersuchung stattfindet, ein relativ stabiles respiratorisches Niveau erreicht haben. Von diesem Punkt an fand bei uns keine weitere signifikante Reduktion der Werte statt.

Die folgende Berechnung verdeutlicht unsere Ergebnisse genauer. Die zweite Messung erfolgte bei unserer Untersuchungsreihe im Mittel 5,7 Wochen nach der ersten Untersuchung. Die hier untersuchten Kinder wurden im Durchschnitt in der Schwangerschaftswoche 32,7 geboren. Geht man davon aus, dass die Phase der Anpassung bei ihnen etwa 6 Wochen dauert, kann man daraus schließen, dass diese Kinder etwa 4 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin eine den Reifgeborenen vergleichbare respiratorische Stabilität erreicht haben.

$$32,7 \text{ GW} + 5,7 \text{ GW}_{\text{pn}} + 6 \text{ GW}_{\text{a}} = 44,4$$

Abb. 19: Berechnung der benötigten Zeit der Frühgeborenen in Gestationswochen bis zum Erreichen einer stabilen Respiration

(GW = Gestationswochen, GW_{pn} = Wochen postnatalen Alters, GW_a = Wochen zur vermuteten Adaptation, GW_{ges} = Summe der Gestationswochen bis zum Erreichen einer stabil erscheinenden Respiration)

Vergleicht man dieses Phänomen mit den Daten aus der Literatur [106] für Reifgeborene, ist bei ihnen eine ähnliche Entwicklung zu beobachten. Auch sie zeigen eine plateauähnliche Phase nach der ersten Reduktionsphase der ersten 4-6 Wochen. Danach bleiben die Werte hier ebenfalls bis etwa zum Ende des ersten Lebensjahres konstant und fallen dann erst weiter ab. Unser Nachbeobachtungszeitraum reichte jedoch nicht bis zum Ende des ersten Lebensjahres, weshalb wir diese zweite Reduktionphase in unserer Untersuchungsreihe nicht nachvollziehen können. Das Auftreten von Apnoen, speziell bei Reifgeborenen, untersuchte Hoppenbrouwers. Er ermittelte die größte Inzidenz von Atemaussetzern in der Neugeborenperiode und eine anschließende Reduktion bis zum dritten Monat. Danach blieb die Apnoehäufigkeit etwa gleich [62]. Gaultier formulierte die Behauptung, dass Apnoen bei Reifgeborenen etwa nach dem dritten Monat sogar gänzlich verschwinden [59]. Die Zeit, die die Kinder insgesamt apnoisch verbrachten, welche wir als absolute Apnoedauer bezeichneten, lag auch im Interesse der Betrachtungen von Schäfer. In seinen Studienergebnissen von 1993 konnte er eine sukzessive signifikante Abnahme der Werte mit steigendem Alter aufzeigen: Von 38,4 s/h innerhalb des ersten Lebensmonats sanken die Werte auf 24,1 s/h im 5. Lebensmonat und schließlich auf 20,4 s/h im 12. Lebensmonat [120]. Auch Parmlee fand heraus, dass bei drei Monate alten Säuglingen kaum noch Unterschiede in der Apnoehäufigkeit von ehemaligen Frühgeborenen und Reifgeborenen bestehen [117]. Schlüter bezog sich vor allem auf die Entwicklung von obstruktiven Apnoen. Diese zeigten seiner Auffassung nach eine charakteristische inverse Korrelation zum Reifealter. Zudem propagierte er, dass erst nach Erreichen eines korrigierten Alters

von 6 Monaten kein Unterschied mehr bezüglich deren Auftreten zu Reifgeborenen bestünde [82]. In einer noch aktuelleren Longitudinalstudie aus dem Jahre 2001 stellte Ramanathan Ergebnisse von über 1000 Heimmonitorüberwachungen in den ersten 6 Lebensmonaten von Frühgeborenen vor. Er schlussfolgerte, dass diese insbesondere bis zur 43. Woche postnatalen Alters ein erhöhtes kardiorespiratorisches Risiko aufweisen [121]. In einer anderen Studie wurde von Hunt die Frequenz sogenannter kardiorespiratorischer Events reifer im Vergleich zu frühgeborenen Neonaten untersucht. Diese Events waren als Apnoen mit einer Mindestdauer von 20 Sekunden oder einer Bradykardie von unter 80 bpm für mindestens 5 Sekunden definiert. Er fand heraus, dass die Termingeborenen zu 38 % gar keine Events zeigten, knapp die Hälfte hatte zwischen einem und vier Events. Gerade 15 % der Reifgeborenen erlitten mehr als fünf kardiorespiratorische Events. Bei den Frühgeborenen war diese Verteilung nach rechts verschoben: 22 % hatten keine Ereignisse, 34 % zwischen einem und vier und fast die Hälfte (44 %) von ihnen mehr als fünf [19].

Hinsichtlich der ätiologischen Faktoren kam es zwischen 1972 und 1982 zu einem regelrechten „Forschungsboom“. Ursache hierfür war ein vermuteter Zusammenhang zwischen Apnoen bei Neugeborenen und Säuglingen und dem plötzlichen Kindstod (sudden infant death syndrom = SIDS) [57]. Neben ätiologischen erforschte man aber auch Faktoren, welche eine Aggravation der Apnoen begünstigen.

So fand Barrington heraus, dass ein Zusammenhang zwischen Apnoeinzidenz und der Fütterung der Neonaten besteht. Sie registrierten bei 182 Neugeborenen eine Apnoeinzidenz von 42 % während der Zeit der Fütterung [75]. Auch die meisten Entsaftigungen wurden während der Fütterung gemessen [122]. Ähnliches formulierte auch Gaultier. Er beschrieb eine in Apnoen resultierende Stimulierbarkeit verschiedener Rezeptoren der oberen Atemwege [123]. Als Ursache vermutete Martin unmyelinisierte intraepitheliale Nervenfasern, welche an der luminalen Oberfläche der laryngealen Mucosa lägen [46]. Auch Steinschneider wies eine erhöhte Inzidenz von vor allem obstruktiven Apnoen während der Flaschenfütterung von Neonaten nach [124].

Herbst hob hervor, dass nicht nur Nahrung, sondern auch Reflux sauren Mageninhalts Atemaussetzer verursachen können. Er konnte diesen Effekt auch experimentell durch eine Instillation von 0,5 ml HCl in den mittleren Ösophagus imitieren. Neben Apnoe führte diese auch zu einem Abfall der Herzfrequenz um mindestens 30 bpm für etwa 20 Sekunden [67]. Auch Regurgitation wirkt auf diese Weise apnoebegünstigend. Menon konnte 1985 einen vierzehnfachen Anstieg von Apnoen nach Regurgitation nachweisen [55,114,125,126].

Ein weiterer Faktor, der die Entstehung von Apnoen begünstigt, ist die Liegeposition. Thatch fand beispielsweise signifikant mehr Apnoen bei Frühgeborenen, wenn der Nacken gebeugt war. Er vermutete eine sich dahinter verbergende Begünstigung von obstruktiven Zuständen des Larynx [77]. Einen ähnlichen Ansatz verfolgten auch eine Reihe anderer Forschungsteams [21,73,123,127,128]. Kahn hingegen formulierte, dass kein Zusammenhang zwischen der Liegeposition und dem Auftreten von Apnoen zu finden sei. Er bezog sich bei seinen Untersuchungen jedoch ausschließlich auf die Inzidenz und Dauer von obstruktiven und zentralen Apnoen in Abhängigkeit von einer Schlafposition in Bauch- bzw. Rückenlage [129].

Milner konnte 1980 beweisen, dass vielen Apnoen eine Obstruktion der oberen Atemwege vorausgeht. Seine Vermutung war, dass ein Verschluss der Glottisregion hierbei die häufigste Ursache für eine solche obstruktive Apnoe darstellt. Er bezog sich hierbei auf die klinische Beobachtung, dass intubationspflichtige Frühgeborenen regelmäßig enggestellte Stimmlippen hätten [127]. Diese These findet auch an anderer Stelle Zustimmung [130]. Ebenso beschrieb Gaultier 1985, dass bei Neugeborenen die oberen Atemwege sehr eng seien. Dies hänge vor allem mit der bei ihnen verhältnismäßig großen Epiglottis zusammen, welche eine Nasenatmung obligatorisch mache. Er fand außerdem heraus, dass eine Antwort auf eventuelle Verlegung der Atemwege im REM-Schlaf bei Neugeborenen wesentlich langsamer erfolge [59]. Auch Waggener schrieb, dass knapp die Hälfte aller Apnoen eine obstruktive Komponente aufweisen [78]. Zum Teil wird auch von einer mangelnden Innervation des Musculus genioglossus und damit einer fehlenden Freihaltung des Oropharynx gesprochen [24,73].

Außerdem konnte Frantz zeigen, dass Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen nur 1/6 der Kraft aufbringen können, um eine Atemwegsobstruktion zu überwinden [130]. In Anlehnung daran konnte Gerhardt nachweisen, dass nichtapnoische Frühgeborene eine reifere respiratorische Antwortmöglichkeit auf Obstruktion mit verlängerter muskulärer Atemanstrengung bei intrathorakaler Druckerhöhung zeigen, als solche mit vermehrten Apnoeepisoden [131]. Ermüdung von Muskulatur manifestiert sich gerade bei Neugeborenen aber auch an anderer Stelle häufig. 1981 konnte Lopes in einer Studie über den Synergismus von verschiedenen Anteilen der Atemmuskulatur zeigen, dass Kinder, welche die Ermüdung des Zwerchfells nicht durch eine Aktivierung der Interkostalmuskulatur ausgleichen konnten, vermehrt zu Apnoen neigen. Als einen Hinweis für die Richtigkeit seiner These nannte er die regelmäßig effektive Behandlung von Apnoen durch den Einsatz von CPAP-Geräten. Dieser Erfolg erkläre sich seiner Meinung nach aus dem Einwirken des Druckes, der während der Beatmung auf den Thorax entstände und ihn dadurch von innen heraus stabilisieren würde. Dies wirke einer Ermüdung des Zwerchfells entgegen und könne so zu der registrierten signifikanten Verminderung von Apnoen unter CPAP-Behandlung führen [132].

Laut Martin ist für die Aufrechterhaltung einer effektiven Atmung zusätzlich die koordinierte Interaktion zwischen der Muskulatur der Brustwand und den oberen Atemwegen notwendig [46]. Bei der Aufklärung der beobachteten Phänomene half die Erkenntnis von Bryan, dass der Anteil der Type I-(slow twitch)-Muskelfasern bei Frühgeborenen nur weniger als 10 % im Vergleich zu 55 % bei Erwachsenen ausmacht. Daher käme es bei Frühgeborenen unter anderem schneller zu Ermüdungserscheinungen der Muskulatur. Ein weiterer Grund dafür sei außerdem der verhältnismäßige Mangel an Glykogenreserven [37]. Aber auch eine suboptimale Koordinationsfähigkeit zwischen verschiedenen Muskelgruppen könne zu einer weiteren Instabilität führen. Ein Beispiel dafür seien die Musculi alae nasi und das Zwerchfell. Dies führe wiederum zu einer Dysrhythmie der Atmung [22].

Auch eine Reihe verschiedener Lungenerkrankungen könnten Apnoeepisoden begünstigen. Hier wären zum einen strukturelle Veränderungen wie die

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) zu nennen. Es heißt, dass Kinder mit BPD außerdem ein höheres Risiko für SIDS hätten [122,133]. Zum anderen werden aber auch infektiöse Krankheiten wie Pneumonien und insbesondere RSV-Infektionen mit dem Auftreten von Apnoen in Zusammenhang gebracht [56,62,134]. Jones verwies auf ein Auftreten sekundärer Apnoen nach Sepsis [4]. In diesem Zusammenhang sind auch Neoplasien der Lunge und des ZNS zu nennen, welche möglicherweise Auslöser von Apnoen sein könnten. Aber auch Durchblutungsstörungen werden als ätiologischer Faktor betrachtet [42,62]. Zusammenfassend sieht man als Grundlage all dieser zuletzt genannten Faktoren die ihnen gemeinsame Begünstigung von hypoxämischen Zuständen, welche die eigentliche Ursache der gesteigerten Apnoeneigung seien [5,20,21,99]. Außerdem beschrieb Roos noch angeborene Herzfehler und Anämie sowie Hypovolämie als Auslöser [21]. Ein ähnlicher pathophysiologischer Ansatz liegt der Vermutung zu Grunde, dass auch nach Operationen an der Lunge Apnoen vermehrt auftreten [62]. Kleinere Arbeiten zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Apnoen und Schluckauf [135].

Neuere Forschungsergebnisse betonen die Bedeutung der sogenannten Seufzerapnoe. Es wird vermutet, dass die den Atempausen vorangehenden Seufzer nicht nur dem Offenhalten kleinerer Atemwegsanteile dienen, sondern dass sie auch einen direkten Einfluss auf die Atemregulation haben. Demnach würden sie einen variablen Atemrhythmus begünstigen und damit der Steigerung der respiratorischen Stabilität dienen [80,81].

Des Weiteren erkannte man eine Förderung der Instabilität des Atemrhythmus bei Neugeborenen und Säuglingen und eine damit einhergehende Inzidenzsteigerung von Atempausen bei leichtem Hitzestress [21,69,109,136]. Gaultier konnte nachweisen, dass schon ein Anstieg der Körpertemperatur um 0,8 °C das Auftreten unregelmäßiger Atmung begünstigt [56]. Wohingegen mäßige Hypothermie zu einer Steigerung der Atemfrequenz und Stabilisierung der Atmung führen soll [37].

Auch Blutzuckerveränderungen können Atemaussetzer begünstigen [5,21,37,48,56]. In einer großen Studie konnte Boddy bereits 1975 zeigen, dass Hypoglykämien bei Neugeborenen einen ateminhibierenden Einfluss haben [30].

Zuletzt können auch eine Reihe von Medikamenten und Drogen durch ihre zentrale atemdepressive Wirkung die Auslösung von Apnoen begünstigen. Als Beispiele sind hier Barbiturate oder Diazepam zu nennen [5,21,37,46,137].

Die folgende Abbildung soll die erläuterten ätiologischen Faktoren noch einmal zusammenfassend visualisieren:

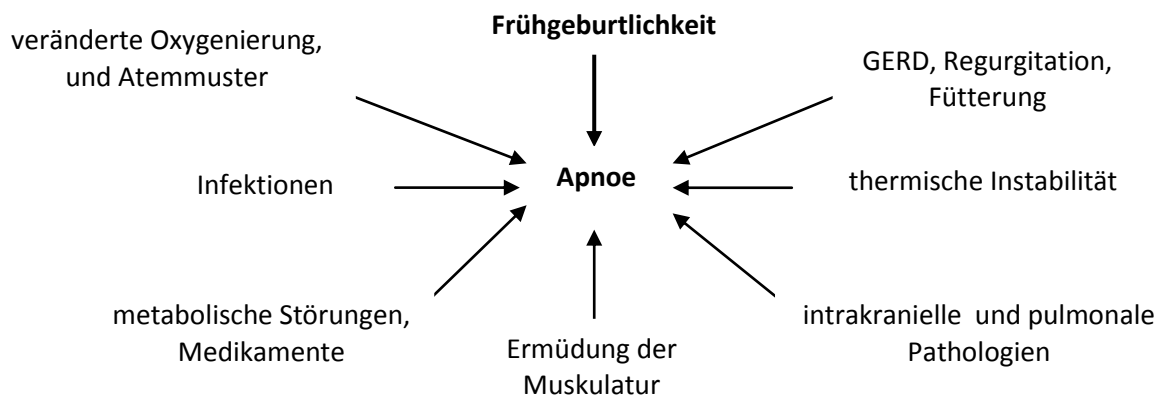


Abb. 20: Ätiologische Faktoren der Apnoe bei Frühgeborenen nach [46]

Allen diesen verschiedenen ätiologischen Ansätzen liegen unterschiedliche Überlegungen über die Reifung und Entwicklung der fetalen und neonatalen Atmung zu Grunde. Dabei besteht weitestgehend Einigkeit darüber, dass die allgemeine Unreife des ZNS die Hauptrolle für die gesteigerte Inzidenz von Apnoen bei Neu- und im Speziellen bei Frühgeborenen ist [22,46,56,59,64,68,70,78,94,99,107,109,110,116,117,118,120,123,126,138,139,140,141,142].

Aber im Detail gibt es zum Teil subtile Unterschiede in den Erklärungsansätzen. Eine der meistzitierten Arbeiten zu diesem Thema ist die von Henderson-Smart aus dem Jahre 1983. Er vollzog seine Untersuchungen unter der Vorstellung, dass das auditorische und das kardiorespiratorische System eng benachbart im Hirnstamm liegen. Er bestimmte für 58 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 27 und 36 Wochen die Hirnstamm-Leitungszeit akustisch evozierter Potenziale. Die Untersuchungen selbst fanden zwischen der 30. und 37. Woche, also bei den jeweiligen Kindern möglichst nah am Geburtszeitpunkt, statt. Tatsächlich konnte er in dieser Studie nachweisen, dass die Leitungszeit bei den Frühgeborenen mit Apnoen länger war, als bei denen ohne. Insgesamt nahm die Anzahl der Apnoen pro Tag über eine Periode ab, die der ähnlich war, während der auch die Leitungszeit der akustisch evozierten Potenziale abnahm. Die Resultate ließen ihn vermuten, dass das Auftreten von Apnoen bei Frühgeborenen mit der neuronalen Funktion des Hirnstamms korreliert. Er diskutierte zwar auch die Möglichkeit, dass die verlängerten Leitungszeiten bei Frühgeborenen wahrscheinlich einfach ein Marker des allgemeinen Reifezustandes sein könnten, das heißt, dass sie die Unreife der Lungen, des Kreislaufs, biochemischer Prozesse oder endokrinologischer Funktionen widerspiegeln. Da er bei den Probanden seiner Studie aber Kinder mit typischen Risikofaktoren ausgeschlossen hatte, bestärkte er den Ansatz, dass die Synapsenbildung und die Myelinisierung mit steigendem Gestationsalter optimaler werden und für die Verkürzung der Hirnstammleitungszeit verantwortlich seien. Ein zusätzliches interessantes Ergebnis der Untersuchungen von Henderson-Smart war, dass Stress der Mutter während der Schwangerschaft, vor allem Hypertension, mit verkürzten Leitungszeiten einherging [143].

Ähnliche Überlegungen veranlassten Parmlee bereits 1972 zu Untersuchungen. Er zeigte Parallelen in der Entwicklung der Atmung und der Körper- und Augenbewegungen [117]. Grundlage dieser Beobachtungen war ebenfalls die Vorstellung, dass die zuständigen Leitungsbahnen einem Reifungsprozess unterliegen. An dieser These arbeitete noch eine Vielzahl anderer wissenschaftlicher Teams. Auch sie beschrieben eine dem Reifungsprozess zugrundeliegende

zunehmende dendritische und synaptische neuronale Verknüpfung und Myelinisierung [56,64,65,99,111,138,143,144]. Diese sei laut Parmlee aber nicht separat zu betrachten. Er betonte die Wichtigkeit der Interaktion der verschiedenen Hirnebenen. Hierin sah er die Ursache der reifungsbedingten Veränderungen bei Frühgeborenen und reifen Kindern [117]. Auch Martin beschrieb 1986 Ähnliches [46]. Wie Nattie bezog er sich in seiner Analyse auf die Interaktionen im respiratorischen System. Letzterer spezifizierte seine Ergebnisse jedoch allein auf die zentralen Chemo-rezeptoren. Er beschrieb deren Organisation als hierarchisch [51]. Cohen legte den Fokus hingegen auf die Reifung der peripheren Rezeptoren und der zentralen Rhythmusgeneratoren [39]. Außerdem zeigte Dawes in einem Forschungsprojekt an Lämmern in utero, dass es bei der Sektion auf verschiedenen Höhen des Hirnstamms zu verschieden ausgeprägten Atemstörungen kommt. Durchtrennte er zum Beispiel die obere Pons, bestand die Atmung zwar weiter, aber koordinierte Bewegungen waren vorerst nicht mehr zu beobachten. Er ging in der Folge davon aus, dass diese die Integrität des gesamten Hirnstamms und eine intakte Verbindung der respiratorischen Leitungsbahnen zum Kortex verlangen [142].

Der Ansatz, durch die Analyse von Unterbrechungen der respiratorischen Leitungsbahnen an definierten Stellen auf Funktionsebenen des gesamten respiratorischen Systems zu schließen, liegt auch anderen Studien zugrunde [47]. Allerdings ist es kritisch zu sehen, diese Studien, wenn sie anhand von Erhebungen an erwachsenen Individuen erfolgt sind, ohne Weiteres auf Frühgeborenen zu übertragen. Denn bei ihnen liegt eine globale Unreife des gesamten Nervensystems vor [117]. Nicht nur zentrale, sondern auch fast alle peripheren Anteile dieses Systems sind in der frühen Neonatalperiode noch nicht vollkommen ausgereift und korrelieren insofern nicht hundertprozentig mit adulten Systemen. Die Reifung vollzieht sich nach Meinung einiger Autoren also nicht nur auf zentraler Ebene, sondern auch peripher. Sie betonen dabei insbesondere die vagalen Afferenzen. Diese hätten einen wichtigen Stellenwert in der reflexvermittelten Regulation der Atmung [145,146]. Bucher konnte im Tierexperiment nachweisen, dass bei beidseitiger Durchtrennung des N. vagus die Atmung verlangsamt und die

Inspiration vertieft und streng regelmäßig wird. Dies entspreche dem zentralen Atemrhythmus durch abwechselnde salvenartige Entladung inspiratorischer und expiratorischer Neurone [22]. Einen weiteren wichtigen Bereich, welcher den beschriebenen Reifungsprozessen unterliegt, stellen die Rezeptoren dar [65,92,96,100,118]. Laut Kattwinkel sind Aktivitäten der Rezeptoren ab der 28. SSW nachzuweisen [48].

Nicht nur die zentralen und peripheren Chemorezeptoren, sondern auch die verschiedenen Mechanorezeptoren stehen hier im Fokus der Betrachtungen. Allgemein gilt auch hier, dass die Sensibilität und Stabilität der spezifischen Atemrezeptoren mit steigendem postnatalem Alter zunehmen [117]. Herzberg und Søvik sahen als Grundlage der Aktivitätssteigerung der Rezeptoren nach der Geburt den Mechanismus des „Resetting“. Dies sei die Umstellung der Rezeptoren auf das extrauterine Aktivitätsniveau. Herzberg führte zum Nachweis seiner These eine Messung der Atemantwort nach der Gabe von 100 % Sauerstoff bei Neugeborenen über 30 Sekunden durch. Bei der Gruppe von Kindern, welche 2-6 Stunden nach der Geburt untersucht wurde, zeigte sich keine spezifische Reaktion im Sinne einer veränderten Atmung. 2-6 Tage nach der Geburt zeigte sich hingegen ein deutlicher Abfall des expiratorischen Volumens um 9,8 % nach der Sauerstoffgabe. Er schlussfolgerte daraus, dass diese reflektorische Atemantwort erst später, nach dem Resetting der Sensibilität der peripheren Chemorezeptoren aktiv werde [147,148]. Die Zeitspanne, die das Resetting einnimmt, war über lange Zeit nicht geklärt. 1994 postulierte Calder, dass diese Umstellung vermutlich am zweiten postnatalen Tag vollzogen sei [133]. Bereits 1975 versuchte Rigatto Defizite in der Reagibilität von fetalen Chemorezeptoren zu beweisen. Dafür hat er deren Reaktion auf die Zufuhr unterschiedlich konzentrierter Sauerstoffgemische gemessen. Allerdings konnten er keine signifikanten Unterschiede in der Chemorezeptoraktivität von Frühgeborenen mit geringerem Gestationsalter nachweisen. Er ermittelte aus seinen Ergebnissen, dass periphere Chemorezeptoren schon etwa 12 Wochen vor dem Geburtstermin aktiv seien und von da an offensichtlich nicht in bedeutendem Umfang Reifungsvorgängen unterlägen [100]. Ähnlich ist auch das Fazit weiterer Studien von

Clewolw und Lee. Sie sagen, dass die enorme Häufung der zentralen Apnoen in der Neugeborenenperiode, gerade bei Frühgeborenen, ein Hinweis dafür sei, dass die peripheren Rezeptoren in der Atmungsregulation eine nur untergeordnete Rolle spielen [95,110].

In einer weiteren Untersuchung von 180 Reifgeborenen und 48 Frühgeborenen erforschte Schäfer die Entwicklung der Reagibilität der Kohlenstoffdioxidrezeptoren. Beide Gruppen hatten einen Monat nach dem errechneten Geburtstermin kaum Unterschiede in der Atemantwort auf Kohlenstoffdioxid. Eine Ausnahme bildeten die sehr kleinen Frühgeborenen. Sie hatten zu diesem Zeitpunkt noch eine geringere Antwort als die restlichen Untersuchten [139]. An anderer Stelle heißt es, dass Frühgeborene in der Zeit bis zum errechneten Geburtstermin noch eine signifikant niedrigere CO₂-Antwort zeigen würden [46,99, 126,149]. Dabei könnte es möglich sein, dass Frühgeborene eine CO₂-Erhöhung bereits vor der Geburt registrieren können, dass sie aber nicht in der Lage sind, die Information entsprechend zu verarbeiten [22]. Schäfer vermutete, dass dies mit zentralen Apnoen bei Frühgeborenen im Zusammenhang stehen könnte [35]. Woran die Unterschiede in der Reagibilität der Rezeptoren liegen, ist aber unsicher. Zum einen könnte der Grund der Anstieg der Kohlenstoffdioxidempfindlichkeit an sich sein [148]. Zum anderen wird eine verbesserte Lungen-Compliance, die mit einer größeren Thorax-Stabilität assoziiert sei, diskutiert [39]. Connors erforschte die Reaktion von Feten in utero. Über implantierte Katheter registrierte er die Zeit, welche die Feten mit Atembewegungen verbrachten. Er konnte zeigen, dass diese bei maternaler Hyperventilation abnahm. Daraus schloss er, dass CO₂ ein wichtiger Stimulus für die Generierung von fetalen Atembewegungen sei. Connors propagierte, dass sowohl periphere als auch zentrale Chemorezeptoren am afferenten, neuronalen Input des respiratorischen Systems beteiligt seien und so die Atemaktivität des Feten beeinflussen könnten [112]. Noch drastischer formulierte es Fink. Er postulierte bereits 1961, dass die Eliminierung von Kohlenstoffdioxid bei Hyperventilation in Apnoe resultiere [41]. Kelly untersuchte reifgeborene Kinder in einer Longitudinalstudie über das gesamte erste Lebensjahr. Er konnte nach dem ersten Monat keine

signifikante Abnahme der Apnoen mit über 10 Sekunden Dauer mehr verzeichnen. Seiner Ansicht nach läge das an einer abgeschlossenen Rezeptorreifung zu dieser Zeit und daran, dass Mechanismen, welche zum Beenden von Apnoen notwendig seien, mit einem Monat genauso reif seien wie nach einem Jahr [150]. Bei all dem Wissen über die verschiedenen Rezeptorantworten, ihren Einfluss und deren Reifung sind es die zentrale Verschaltung und die Mechanismen hinter der Verknüpfung, die noch nicht bis ins Letzte verstanden sind [55].

Eine Reihe von Studien beschäftigt sich außerdem mit der Erforschung des Einflusses von Neurotransmittern auf die Entwicklung der respiratorischen Stabilität [65]. So konnte eine enorme Dynamik in der quantitativen Verteilung der verschiedenen inhibitorischen und excitatorischen Transmitter während der fetalen und neonatalen Periode nachgewiesen werden. Mittels Fluorescence-Techniken konnte gezeigt werden, dass eine Reihe verschiedener Neurotransmitter in dieser Phase in einer höheren Anzahl vorhanden sind als in späteren Lebensphasen. Man erforschte des Weiteren spezifische Auswirkungen dieser Konzentrationsunterschiede auf die Atmung und stellte fest, dass einige Transmitter, vor allem Enkephaline und Substanz P, in der Neonatalperiode enorm wichtig für den Atemantrieb zu sein scheinen. Ihre hohe Konzentration, gerade im Hirnstamm, während dieser Zeit, deutet auf eine große Wichtigkeit der Transmitter für die neonatale Atemregulation hin [151]. Eine bedeutende Arbeit zu diesem Thema gibt es von Xia. Dort wurden die Auswirkungen von GABA genauer betrachtet. GABA ist die Kurzform für Gamma-Aminobuttersäure. Es handelt sich um einen wichtigen hemmenden Mediator des ZNS, der eine Schlüsselrolle in der Regulation kardiorespiratorischer Funktionen spielt. Xia ermittelte die altersabhängige Verteilung der GABA-Rezeptoren im Hirnstamm und in anderen Hirnregionen. Er fand Unterschiede in der Dichte der Rezeptoranordnung und ihrer Verteilung. Gerade während der postnatalen Entwicklung sei dies ein dynamischer Prozess. Die Rezeptoren wären schon sehr früh in der fetalen Entwicklung nachzuweisen. Fast alle Hirnstammkerne hätten bei den Neugeborenen sogar eine höhere Dichte an Rezeptoren als man sie bei Älteren messen könne. In den kortikalen Anteilen

verlaufe diese Entwicklung jedoch genau andersherum. Hier nahm die Rezeptordichte stetig zu. Xia schloss daraus, dass die Hirnstammfunktion in den frühen postnatalen Zeiten noch mehr von GABA abhängt als in reiferen Stadien und in der frühen postnatalen Phase einen größeren Einfluss auf die Atemregulation hat als Strukturen des Kortex [152]. Aufbauend auf dieser Veröffentlichung von Xia erarbeiteten Abu-Shaweesh und sein Team eine Studie mit 18 anästhesierten, dezerebrierten und vagotomisierten Ferkeln. Sie ermittelten die Phrenicus-Antwort bei Auslösen des laryngealen Chemoreflexes unter dem hemmenden Einfluss von Bicullin, einem GABA-Inhibitor. Durch die Gabe des Medikamentes konnten sie tatsächlich eine Senkung der Apnoehäufigkeit und -dauer erzielen. Folglich gingen sie davon aus, dass der laryngeale Chemoreflex bei Neugeborenen gesteigert sei und dies eine wichtige Ursache für die vermehrte Apnoe neigung in diesem Alter sei [153]. Fenner hingegen spricht von einem Überwiegen inhibitorischer Synapsensysteme in den lateralen Kernbereichen der Medulla oblongata. Dieses werde über den Transmitter Dopamin gesteuert [24]. Naeye konnte einen Anstieg der Katecholamine perinatal nachweisen. Er beschrieb eine daraus resultierende Steigerung der Atemfrequenz [5].

Als weiterer, potenziell regulatorischer Anteil des ZNS ist auch die von Miller und Abu-Shaweesh beschriebene Reflexreifeung zu erwähnen. Sie und andere Forschungsteams berichten von einer allgemeinen Verstärkung der Stimulierbarkeit hemmender, respiratorischer Reflexe bei Frühgeborenen, die aber mit dem Alter abnehmen [26,64,99,154]. In einer aktuellen Studie beschäftigte sich Poets 2010 mit der besonderen Reaktion von Frühgeborenen auf Hypoxie. Da er während ihrer Untersuchungen aufzeigen konnte, dass Apnoen in den ersten Tagen nach der Geburt regelmäßig an Häufigkeit und Schwere zunehmen, gelangte er zu der Auffassung, dass es nicht weit genug greifen würde, die neonatalen Atemstörungen allein mit der Unreife des Atemzentrums zu erklären. Anstelle dessen deute die Besonderheit der Hypoxieantwort beim Fetus auf eine teleologische Genese der Apnoen hin. Dies stütze er auf die Beobachtung, dass dieser seine Atemanstrengungen einstelle, wenn das über die Plazenta zur Verfügung gestellte

Sauerstoffangebot abnehme. Seinen Vermutungen zu Folge „weiß“ das neugeborene Frühgeborene aber nicht, dass es kein Fetus mehr ist, und reagiert insofern bis zu einem Reifealter von etwa 38 Wochen bereits auf milde Hypoxie mit einer Reduktion der Atmung. Klinisch bewies Poets. dieses Phänomen damit, dass Frühgeborene, die mit Sauerstoff beatmet wurden, vermehrt Hypopnoen und Apnoen zeigten, sobald die FiO_2 um 1-2 % reduziert wurde [101].

Diese Vielzahl verschiedener - zum Teil kontroverser - ätiologischer Ansätze zeigt, dass noch immer Forschungsbedarf zum Thema der Entwicklung der kardiorespiratorischen Stabilität Neugeborener und Säuglinge besteht. Als problematisch bei der Bewertung bestehender Untersuchungen gestaltet sich die Flut verschiedener definitorischer und inhaltlicher Ansätze in den Studien. In der Einleitung ging ich bereits auf die vielen, zum Teil weit voneinander abweichenden Definitionen der Apnoe ein.

Je nach Autor reichen die Angaben zur Dauer der Atemaussetzer von zwei bis zu mehr als 20 Sekunden. Aber nicht nur die Definition, auch die Registrierung der Apnoe birgt einen potenziellen Variabilitätsfaktor. Ein Großteil der Studien bedient sich, ebenso wie unsere, der manuell nachkontrollierten, digitalisierten Registrierung der Atemaussetzer. Allerdings gibt es auch Untersuchungen, bei denen diese Registrierung durch geschultes Krankenpflegepersonal übernommen wird. Hier konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass in diesen Fällen nur ein [155,156,157] bis knapp zwei Drittel [158] der digital zu registrierenden Apnoen erfasst werden konnten.

Des Weiteren sollte man aber neben den Fragen „Wer?“ und „Was?“ gemessen wird, auch besonders das „Wie?“ betrachten. Noch immer gibt es weder über die Umgebungsbedingungen noch über eventuelle Ausschlusskriterien der Untersuchten Einigkeit [59]. In den Studienergebnissen finden sich keine einheitlichen Angaben über die Umgebungstemperatur, die Beleuchtung als visuellen Reiz oder akustische Reize, um nur einige Beispiele zu nennen.

Noch viel kritischer ist allerdings die mangelnde Festlegung auf Ausschlusskriterien zu betrachten. So werden zum Teil schon mit Theophyllin oder CPAP therapierte

Neugeborene und Säuglinge mit in die Untersuchungen einbezogen [82]. All dies erschwert eine einheitliche Bewertung der Ergebnisse enorm.

In aktuelleren Studien ergab sich eine weitere Problematik: Man konnte nachweisen, dass scheinbar exaktere invasive Messungen des intrathorakalen Druckes fälschlicherweise eine veränderte respiratorische Stabilität vortäuschten, da die Reizung des Pharynx durch die eingeführten Katheter eine reflektorische Hemmung der Atmung auslöste. Steinschneider beschreibt diesen Effekt auch bei Laryngoskopien von Neugeborenen [124].

Ein weiteres Problem ist die mit den verschiedenen angewandten Messverfahren einhergehende Variabilität in der Sensitivität [105].

Aber wiederum nicht nur wie, sondern auch wann die Kinder untersucht werden, ist für die Betrachtung von großer Wichtigkeit. Neben den eigentlichen Gestationswochen sind auch die Angaben zu den postnatalen Zeiten der Untersuchung von Bedeutung. Dabei variieren diese Zeitpunkte in der Literatur zwischen einem Tag [158] und mehreren Monaten [119]. Insgesamt ist auffällig, dass die meisten Studien erst in einem relativ großen Abstand zur Geburt starten. Wir stimmen mit der Ansicht Bryans überein, dass in Folge dessen eine wichtige Wissenslücke entstehe [37]. Neben den großen Unterschieden in der Methodik und Dauer der Studien ist es die insgesamt kleine Anzahl an Studien im ersten Lebensmonat, welche eine objektive Beurteilung erschwert. Besonders Reifgeborene werden direkt postnatal selten untersucht [90].

Neben dem Moment der Betrachtung im zeitlichen Verlauf ist auch der Moment während des Schlafs, in dem die Untersuchung stattfindet, bedeutend. Dieser wurde gerade in älteren Studienmodellen oft nicht registriert oder berücksichtigt. 1987 postulierte Lee noch, dass die Schlafphasen die Inzidenz der Apnoen nicht verändern würden [110], obwohl Phillipson schon auf die enge anatomische Beziehung der respiratorischen Neurone im Hirnstamm zu den Schlaf-Wach-Strukturen in der Formatio retikularis hingewiesen hatte [42]. Heute weiß man, dass die Schlafphase sowohl bei Frühgeborenen als auch bei Reifgeborenen einen enormen Einfluss auf die Inzidenz von Apnoen hat. Schlafforscher sagen, dass Atemstörungen oft erstmals

während des Schlafs entdeckt würden, da hier die Verhaltenssteuerung der Atemregulation unterdrückt sei. Deshalb sei in dieser Situation die tonische, im Speziellen die chemoafferente Komponente, relativ wichtiger zur Aufrechterhaltung der Atemzentrumsrhythmik [39]. Aus diesem Grund können zum Beispiel Defizite der Chemorezeptoren, die wie bereits erläutert, eine wichtige Ursache kindlicher Atemstörungen darstellen, besonders im Schlaf gut erkannt werden [159]. Der Schlafrhythmus bzw. der regelmäßige Verlauf der Schlafphasen entwickelt sich beim Feten um die 22. Woche [57] - 28. Woche [59]. Dabei findet sich die Majorität der atmungsbezogenen Störungen während des „active sleep“ (AS), welcher sich zu dem späteren REM-Schlaf entwickelt [7,37,42,56,59,62,66,123,138,160]. Berterotti konnte eine annähernde Verdopplung der Apnoehäufigkeit während des AS nachweisen [161]. Das Neugeborene verbringe bis zu 60 % der Gesamtschlafzeit in dieser Atemphase. Dabei gilt: je unreifer das Kind insgesamt, desto mehr Zeit verbringt es im aktiven Schlaf [138]. Durch eine verminderte Aktivität der Interkostalmuskulatur, die mit dem AS einhergeht, kommt es zu einer Brustwandinstabilität, welche wiederum das Auftreten von Atemaussetzern begünstigt. Mit der Zunahme des postnatalen Alters nimmt aber diese Brustwandstabilität zu und der AS/REM-Anteil ab. Diese beiden Faktoren führen zu einer weiteren postnatalen Stabilisierung der Atmung [37]. Aber auch in den anderen Schlafphasen sind bei den Frühgeborenen mehr Apnoen zu verzeichnen als im Wachzustand.

Des Weiteren sind im AS- bzw. REM-Schlaf die Antworten auf hämatophysiologische Veränderungen reduziert. Sowohl die Antwort auf Hypoxie als auch auf einen Anstieg von Kohlenstoffdioxid ist vermindert [39]. Es gab schon 1974 Vermutungen, dass die Reduktion des zentralen respiratorischen Atemantriebs während des Schlafs durch eine verminderte Aktivität von den als „respiratorisch“ erkannten Neuronen bedingt sei. Diese schienen ihre Antwort im Gegenzug zu einer zweiten Gruppe respiratorischer Neurone zu vermindern, welche nur während des Schlafs rekrutiert würden [45,162]. Auch die fetalen Atembewegungen bzw. die Aktivität der Interkostalmuskulatur seien in dieser Schlafphase vermindert [160]. Das bestätigte Gaultier 1985. Er beschrieb ebenso eine in den verschiedenen

Schlafstadien variierende Atmung. Wobei der Anteil regelmäßigen Atmens während des Schlafes in den ersten 6 Monaten nach der Geburt stetig steige. Dies stehe im Zusammenhang mit einer Veränderung der Organisation des Schlafes in seiner zirkadianen Rhythmik in den ersten drei Monaten bezüglich der REM-Verteilung, welche sich anteilig sukzessive reduziere [163]. Dabei verschwanden in seinen Beobachtungen die Unterschiede zwischen REM- und NREM-Schlaf bis zum 6. Monat völlig [59].

Das Wissen um diese Besonderheiten der schlafbezogenen Atemauffälligkeiten ist für die korrekte Beurteilung polysomnographischer Befunde von großer Bedeutung. Auch der Auswertung der respiratorischen Parameter unserer Untersuchungsreihen ging die Einteilung der Schlafstadien voraus. Dabei konnten wir bestätigen, dass sich die zu registrierenden Apnoephasen auf den AS- bzw. REM-Schlaf konzentrieren.

Anscheinend liegt die Wahrheit in einer Kombination aller genannten Faktoren. Die Unreife des zentralen Nervensystems und des Atemapparates steht einer variablen Sensibilität und Stabilität der Sensoren des respiratorischen Systems gegenüber. Dieser Meinung ist auch Henderson-Smart. Er geht von einer „multifaktoriellen Genese“ aus [94]. Obwohl die Reifung der Atmungskontrolle kontinuierlich erscheint, seien die Veränderungen nicht linear [62].

6 Schlussfolgerungen

Die Ätiologie der Apnoe in der Neonatalperiode ist multifaktoriell. Ebenso gibt es eine große Anzahl von Faktoren, welche das Auftreten dieser Atemstörung begünstigen. Mit den Ergebnissen unserer Untersuchungsreihe konnten wir eruieren, welche Früh- bzw. Reifgeborenen postnatal besonders durch eine derartige Störung gefährdet sind und demnach einer genauen Überwachung der Vitalfunktionen zugeführt werden sollten.

Als besonders kritisch ist dabei die Zeit bis zur 44. SSW zu betrachten, im Speziellen bei Früh- und Reifgeborenen die ersten 4-6 Wochen post partum. Hier empfiehlt sich die etablierte Überwachung an Monitoren bzw. in spezialisierten neonatologischen Schlaflaboren.

Des Weiteren sollten Eltern sowie Ärzte und das medizinische Pflegepersonal für die Problematik sensibilisiert werden, um die erörterten Risikofaktoren minimieren zu können und mögliche Folgeschäden von den Kindern abzuwenden.

Um genauere Empfehlungen dafür aussprechen zu können, fehlen jedoch weitere Studien. Hier muss zunächst eine Einigung über genaue definitorische, technische und organisatorische Rahmenbedingungen erzielt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Auftreten von Apnoen bei Frühgeborenen und mit der Entwicklung einer kardiorespiratorischen Stabilität in Abhängigkeit vom Geburtsalter unter expliziter Berücksichtigung des Untersuchungszeitpunktes. In einer Longitudinalstudie untersuchten wir zu diesem Zweck 1546 polysomnographische Befunde von Neugeborenen und Säuglingen mit einem Geburtsalter zwischen der 24.-41. SSW, welche von Januar 2001 bis Dezember 2006 in den Helios-Kliniken Schwerin geboren wurden. Die Kinder wurden dafür jeweils für eine Nacht im Schlaflabor der neonatologischen Fachabteilung der Klinik untersucht.

Anhand unserer Ergebnisse zeigte sich eine überraschend klare Tendenz in der Entwicklung einer kardiorespiratorischen Stabilität bei den untersuchten Kindern. Hierbei konnten wir die folgenden Punkte aufzeigen:

1. Die kardiorespiratorische Stabilität steigt mit einer Zunahme des Geburtsalters (BGA).
2. Die höchsten Werte der gemessenen Parameter ergeben sich für die kleinsten Frühgeborenen.
3. Als ausschlaggebender Parameter für eine Abnahme der Apnoehäufigkeit und -schwere kristallisiert sich das zunehmende postnatale Alter heraus.
4. Das postnatale Alter hat sogar einen größeren Einfluss als das eigentliche Geburtsalter.
5. Frühgeborene und Reifgeborene zeigen einen ähnlichen chronologischen und qualitativen Verlauf in der Entwicklung einer stabilen Atemfunktion.
6. Ab einem Untersuchungszeitpunkt (EGA) > 44. Woche gibt es kaum noch Unterschiede in der kardiorespiratorischen Stabilität von kleinen und größeren Frühgeborenen sowie Reifgeborenen.
7. Ab dem Untersuchungszeitpunkt der 52. Woche finden sich zwischen allen untersuchten Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede mehr.

8. Zum errechneten physiologischen Geburtstermin sind die Frühgeborenen noch kardiorespiratorisch instabiler als die Reifgeborenen unseres Referenzkollektivs.
9. Scheinbar gibt es, unabhängig vom Geburtsalter, bei allen Kindern nach der Geburt eine Art „Adaptationsphase“. Diese dauert etwa 6 Wochen.
10. Nach Ablauf der ersten 6 postnatalen Wochen kommt es zunächst zu keiner weiteren signifikanten Abnahme der gemessenen Parameter.

Zusammen mit den epidemiologischen Untersuchungsergebnissen anderer Studien sehen wir in diesen Erkenntnissen ein enormes Potenzial für die Früherkennung gefährdeter Kinder. Auf ihrer Grundlage können Screening-Kriterien und Tests entwickelt werden, die helfen könnten, mögliche Folgeschäden der kardiorespiratorischen Instabilität der Frühgeborenen einzudämmen oder zu verhindern. Dies wiederum birgt das Potenzial bereits vorhandene Überwachungstechnische und medikamentöse Behandlungsoptionen frühzeitiger oder gar präventiv zum Einsatz kommen zu lassen. Hier und in Bezug auf die generellen Folgen besteht noch erheblicher Raum für weitere Untersuchungen.

8 Literaturverzeichnis

1. Buschatz D, Schlüter B, Trowitzsch E: Atmungsverhalten von Säuglingen im Schlaf - eine Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand anhand eigener Untersuchungsreihen. *Somnologie* 2007; 11: 3-8
2. Schäfer T: Inauguraldissertation: Entwicklung der Atmung gesunder Säuglinge im ersten Lebensjahr - polysomnographische Untersuchungen. Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum, 1989; 1-24
3. Tammela OKT, Lajevardi N, Huang C-C, Wilson DF, Delivoria-Papadopoulos M, Pastuszko A: The effect of induced apneic episodes on cerebral cortical oxygenation in newborn piglets. *Brain Res* 1996; 741: 160-165
4. Jones RAK, Lukeman D: Apnoea of immaturity. *Arch Dis Child* 1982; 57: 766-768
5. Naeye RL: Neonatal apnea: underlying disorders. *Pediatr* 1979; 63: 8-12
6. Avery ME, and Frantz ID: III: To breathe or not to breathe. *N Engl J Med* 1977; 297: 781
7. Guilleminault C, Peraïta R, Souquet M, Dement WC: Apneas during sleep in infants: Possible relationship with sudden infant death syndrome. *Science* 1979; 190: 677-679
8. Horne RSC, Andrew S, Mitchell K, Sly DJ, Cranage SM, Chau B, Adamson TM: Apnoe of prematurity and arousal from sleep. *Earl Hum Dev* 2001; 61: 119-133
9. Haidmayer R, Kenner T: Physiologic approaches to respiratory control Mechanisms in infants. Assessing the risk for SIDS. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 533: 376-389
10. Schlüter B, Buchschatz D, Trowitzsch E, Andeler W: Polygraphische Schlafuntersuchungen bei später verstorbenen Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996; 144: 48-55

11. Peter H, Penzel T, Peter JH: Enzyklopädie der Schlafmedizin. Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 2007
12. Neonatologie-Symposium, unter: <http://www.uni-muenster.de/Neonatologie-Symposium/info.html> (abgerufen am 02. Juli 2011)
13. Ylppö A: Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. Z Kinderheilkd 1919; 24: 1-103
14. Speer CP: Physiologie und Pathologie des Neugeborenen: Grundlagen und Definitionen der Neonatologie. In: Gembruch U, Schmidt S Rath W (Hrsg.): Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2010
15. American Heart Association: American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2006; 117: e1029-38
16. Kirschner W, Hoeltz J: Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit. In: Plath C, Briesse V Friese K (Hrsg.): Frühgeburt und Frühgeborenenes. Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 2000; 117-124
17. Goldenberg R, Rouse D: Medical progress: prevention of premature birth. N Engl J Med 1998; 339: 313-319
18. Tudehope DI, Rogers YM, Burns YR, Mohay H, O'Callaghan MJ: Apnoea in very low birthweight infants: outcome at 2 years. Aust Paediatr J 1986; 22: 131-134
19. Hunt CE, Corwin MJ, Baird T, Tinsley LR, Palmer P, Ramanathan R, Corwell DH, Schafer S, Martin RJ, Hufford D, Peucker M, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Newman MR, Cantey-Kiser J and the Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group: Cardiorespiratory events detected by home memory monitoring and one-year neurodevelopmental outcome. J Pediatr 2004; 145: 465-471
20. Livera LN, Spencer SA, Thorniley MS, Wickramasinghe YABD, Rolfe P: Effects of hypoxaemia and bradycardia on neonatal cerebral haemodynamics. Arch Dis Child 1991; 66: 376-380

21. Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H: Checkliste Neonatologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 4. Aufl. 2010
22. Bucher H-U: Störungen der Atmungsregulation bei Frühgeborenen. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York, 1987
23. Herting E: Kinder mit besonderen Risiken: Frühgeborene. In: Hübler A, Jorch G (Hrsg.): Neonatologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2010, 70-76
24. Fenner A: Perinatalogie. UNI-MED Verlag: Bremen, 1998
25. Breckwoldt M, Pfeleiderer A: Regelwidrige und pathologische Geburt: Regelwidrige Schwangerschaftsdauer. In: Kaufmann M, Pfeleiderer A, Breckwoldt M (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 5. Aufl. 2008; 459-460
26. Abu-Shaweesh JM: Maturation of respiratory reflex responses in the fetus and neonate. Semin Neonatol 2004; 9: 169-180
27. Fenner A: Allgemeiner Teil: Morphologische Entwicklung. In: von der Hardt H, Fenner A (Hrsg.): Pädiatrische Pneumologie. Springer Verlag: Berlin Heidelberg New York, 1985; 3-7
28. Bommas U, Teubner P, Voß R: Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2005; 62-63
29. Poets CF: Atemphysiologie - Entwicklung, Struktur, Funktion. In: von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U, Zach M, Rieger C (Hrsg.): Pädiatrische Pneumologie. Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 2.Aufl. 2004, 28-31
30. Boddy K, Dawes GS: Fetal breathing. Br Med Bull 1975; 21: 3-7
31. Fenner A: Spezieller Teil. In: von der Hardt H, Fenner A (Hrsg.): Pädiatrische Pneumologie. Verlag: Berlin Heidelberg New York, 1985; 13-17
32. Cooke IRC, Berger PF: The organization of the respiratory pattern generating system of the fetal lamb early in gestation. Proceedings of the annual meeting of the society of fetal physiology: Cairns, 1988; 25-31
33. Hummler H: Respiratorische Erkrankungen: Respiratorische Adaptation des Neugeborenen. In: Hübler A, Jorch G (Hrsg.): Neonatologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2010; 163-166

34. Schmidt S: Schwangerschaft: Physiologie des Feten und Neugeborenen. In: Dudenhausen WJ (Hrsg.): Praxis der Perinatalmedizin. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York, 1984; 1-15
35. Schäfer T, Schläfke ME: Postnatale Entwicklung der Atmungsregulation. Pneumologie 1997; 51: 411-414
36. Beutnagel H, Gauch D, Fabel H: Der arterielle Sauerstoffpartialdruck bei Neugeborenen in den ersten Lebensminuten. Z Geburtshilfe Perinat 1972; 176: 117
37. Bryan AC, Bowes G, Maloney JE: Control of breathing in the fetus and the newborn. In: Fishman AP (Hrsg.): Handbook of physiology-Section, 3: The respiratory System. American Physiological Society: Bethesda, 1986; 621-647
38. Karlberg P, Wennergren G: Respiratory control during onset of breathing. Cardiovascular and respiratory physiology in the fetus and neonate. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd: Göteborg. 133. Aufl. 1986; 131-144
39. Cohen G, Katz-Salamon M: Development of chemoreceptor responses in infants. Respir Physiol Neurobiol 2005; 149: 233-242
40. Smith JC, Ellenberger H, Ballanyi K, Feldman JL, Richter DW: Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 1991; 254: 726-729
41. Fink BR: Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. J Appl Physiol 1961; 16: 15-20
42. Phillipson EA: Control of breathing during sleep. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 909-939
43. Richter DW: Rhythmogenese der Atmung und Atemregulation. In: Thews RF, Schmidt G (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Springer Verlag: Berlin Heidelberg New York, 27. Aufl. 1997, 592-603
44. Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann H-J, Kühnel W, Schiebler TH, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K: Atmungsorgane. In: Schmidt W, Zilles K, Schiebler TH (Hrsg.):

- Anatomie. Springer Verlag: Berlin Heidelberg New York, 6. Aufl. 1995; 503-506
45. Orem J, Montplasier J, Dement WC: Changes in the activity of respiratory neurons during sleep. *Brain Res* 1974; 82: 309-315
 46. Martin RJ, Miller MJ, Carlo WA: Pathogenesis of apnea in preterm infants. *J Pediatr* 1986; 109: 733-741
 47. Johnston BM, Gluckman PD: Lateral lesions affect central chemosensitivity in unanesthetized fetal lamb. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1113-1118
 48. Kattwinkel J: Neonatal apnea: pathogenesis and therapy. *J Pediatr* 1977; 90: 342-346
 49. Schläpke ME, Pokorsky M, See WR: Chemosensitive Neurons on the ventral medullary surface. *Bull Physiopathol Respir* 1975; 11: 277-284
 50. Loeschke HH: Respiratory chemosensitivity in the medulla oblongata. *Acta Neurobiol Exp* 1973; 33: 97-112
 51. Nattie E: Central chemosensitivity, sleep, and wakefulness. *Respir Physiol* 2001; 129: 257-268
 52. Neil E, Joels N: The carotid body sensory mechanism, the regulation of human respiration. BB Lloyd: Cunningham Oxford Blackwell, 1963; 163-172
 53. Hornbein TF: The relation between stimulus of chemoreceptors and their response. *Arterial chemoreceptors*. Oxford University Press, 1986; 65-78
 54. Paintal AS: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 1973; 53: 159-227
 55. Widdicombe JG: Reflex control of breathing. *MTP Int Rev Sci Respir Physiology* 1974; 10: 273
 56. Gaultier C: Apnea and sleep states in newborns and infants. *Biol Neonate* 1994; 65: 231-234
 57. Hoppenbrouwers T: Polysomnography in newborns and young infants: sleep architecture. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 32-47
 58. Anders T, Emde R, Parmelee A: A Manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants. UCLA Brain Information Service, 1971

59. Gaultier C: Breathing and sleep during growth: Physiology and pathology. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21: 55-112
60. Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep States of Human Subjects. National Institutes of Health Publication: Washington D.C., 1968
61. Guilleminault C, Ariagno T, Korobkin T, Nagel L, Baldwin R, Coons S, Owen M: Mixed and obstructive sleep apnea and near miss for sudden infant death syndrome: 2. Comparison of near miss and normal control infants by age. *Pediatrics* 1979; 64: 882-891
62. Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Harper RM, Hofmann E, Sterman MB, McGinty DJ: Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life. III. Incidence of apnea and periodic breathing. *Pediatrics* 1977; 60: 418
63. Sullivan C, Kozar L, Murphey E: Primary role of respiratory afferents in sustaining breathing rhythm. *J Appl Physiol* 1978; 45: 11-17
64. Miller MJ, Martin RJ: Apnea of prematurity. *Clin Perinatol* 1992; 19: 789-808
65. Miller MJ, Martin RJ: Pathophysiology of apnea of prematurity. In: Fox WW, Polin RA (Hrsg.): *Fetal and neonatal physiology*. WB Saunders Co: Philadelphia, 2. Aufl. 1998; 1129-1143
66. Curzi-Dascalova L, Christova-Guerguieva E: Respiratory pauses in normal prematurely born infants. A comparison with full-term newborns. *Biol Neonate* 1983; 44: 325-332
67. Herbst JJ, Book LS, Minton SD: Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediatr* 1979; 95: 763
68. Barrington KJ, Finer NN: The natural history of the appearance of apnea of prematurity. *Pediatr Res* 1991; 29: 372-375
69. Daily WJR, Klaus M, Meyer HBP: Apnea in premature infants: monitoring, incidence, heart rate changes and an effect of environmental temperature. *Pediatrics* 1969; 43: 510

70. Ghelfi D: Schlafapnoen bei Kindern. *Therapeutische Umschau* 2000; 57: 463-466
71. Beckerman RC, Goyco P: Sudden infant death syndrome. In: Hilman BC (Hrsg.): *Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment*. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 1993; 583
72. Dransfield DA, Spitzer AR, Fox WW: Episodic airway obstruction in premature infants. *Am J Dis Child* 1983; 137: 441-443
73. Upton CJ, Milner AD, Stokes GM: Upper airway patency during apnoea of prematurity. *Arch Dis Child* 1992; 67: 419-424
74. Finan NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A: Obstructive, mixed and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *J Pediatr* 1992; 121: 943-950
75. Barrington KJ, Finan N, Dejuan L: PredischARGE respiratory recordings in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr* 1996; 129: 934-940
76. Butcher-Peuch MC, Henderson-Smart DJ, Holley D, Lacy JL, Edwards DA: Relation between Apnoea duration and type and neurological status of preterm infants. *Arch Dis Child* 1985; 60: 953-958
77. Thatch BT, Stark AR: Spontaneous neck flexion and airway obstruction during apneic spells in preterm infants. *J Pediatr* 1979; 94: 275
78. Waggener TB, Frantz III ID, Cohan BA, Stark AR: Mixed and obstructive apneas are related to ventilatory oscillations in premature infants. *J Appl Physiol* 1989; 66: 536-544
79. Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Cabal L: Obstructive apnea, associated patterns of movements, heart rate, and oxygenation in infants at low and increased risk for SIDS. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 1-12
80. Schlüter B, Buschatz D, Trowitzsch E: Polysomnographic reference curves for the first and second year of life. *Somnol* 2001; 5: 3-16
81. Schäfer T, Schläpke ME: Atemregulationsstörungen beim Kind. In: Teschler H, Freitag L, Konietzko N. (Hrsg.): *Schlafapnoe*. Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 2. Aufl. 1998; 129-142
82. Schlüter B: Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom der Frühgeborenen. In: Haen E, Lund R, Roenneberg T, Zulley J (Hrsg.): *Schlafpolygraphie bei Kindern* -

- Methodik, Referenzwerte, Anwendungsgebiete. S. Roderer Verlag: Regensburg, 12. Aufl. 1999; 91-107
83. Poets CF, Tebbens VA, Samuel MP, Southall DP: The relationship between bradycardia, apnea and hypoxemia in preterm infants. *Pediatr Res* 1993; 34: 144-147
 84. Upton CJ, Milner AD, Stokes GM: Apnoea, bradycardia, and oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991; 66: 381-385
 85. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC, Guilleminault C, Simmons FB, Anders TF: Respiration during sleep in children. *West J Med* 1978; 128: 477-481
 86. Henderson-Smart DJ: Apnea of prematurity. In: Brouillette RT, Hunt CE, Beckerman RC (Hrsg.): *Respiratory control disorders in infants and children*. Williams and Wilkins: Philadelphia, 1992; 161-177
 87. Southall DP, Richards J, Brown DJ, Johnston DG, Swiet DE, Shinebourg EA: 24 h tape recordings of ECG and respiration in the newborn infants with findings related to sudden death and unexplained brain damage in infancy. *Arch Dis Child* 1980; 55: 7-16
 88. Di Fiore JM, Arko MK, Miller MJ, Krauss A, Betkerur A, Zadell A, Kenny SR, Martin RJ: Cardiorespiratory Events in Preterm Infants Referred for Apnea Monitoring Studies. *Pediatrics* 2001; 108: 1304-1308
 89. Poets SF, Southall DP: Patterns of oxygenation during periodic breathing in preterm infants. *Early Hum Dev* 1991; 26: 1-12
 90. Adamson TM, Crange SM, Maloney JE, Wilkinson FE: Periodic breathing: its occurrence and relation to birth in preterm and term infants. *Aust Paed J* 1984; 20: 340
 91. Buschatz D, Schlüter B, Trowitzsch E: Vergleich kardiorespiratorischer Parameter von Säuglingen mit und ohne Infekt der oberen Luftwege. Kongress für Schlafforschung und Schlafmedizin: Münster, 1994
 92. Marchal F, Corke BC, Sundell H: Reflex apnea from laryngeal chemostimulation in the sleeping premature newborn lamb. *Pediatr Res* 1982; 16: 621-627

93. Bodegard G, Schwieler GH, Skoglund S, Zetterstorm R: Control of respiration in newborn babies. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 567-571
94. Henderson-Smart D: The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J* 1981; 17: 273-276
95. Clewlow F, Dawes GS, Johnston BM, Walker DW: Changes in breathing, electrocortical and muscle activity in unanesthetized fetal lamb with age. *J Physiol* 1983; 341: 463-376
96. Nock ML, Di Fiore JM, Arko MK, Martin RJ: Relationship of the Ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144: 291-295
97. Cohen G, Malcom G, Henderson-Smart D: Ventilatory response of the newborn infant to mild hypoxia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 163-172
98. Davis GM, Bureau MA: Pulmonary and chest wall mechanics in the control of respiration in the newborn. *Clin Perinatol* 1987; 14: 551-579
99. Gerhardt T, Bancalari E: Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing. *Pediatrics* 1984; 74: 58-62
100. Rigatto H, Brady JP, de la Torre Verduzco R: Chemoreceptor reflexes in preterm infants: The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen. *Pediatrics* 1975; 55: 604-613
101. Poets C, Karen T: Atemregulation beim Neugeborenen. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2010; 181-184
102. Schulz H: Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Klinik und Praxis. ecomed: Landsberg/Lech, 10. Aufl. 2007
103. Pollmächer T: Physiologische Grundlagen des EEG. Kompendium Schlafmedizin, 7. Aufl. 2004
104. Schilling F: Physiologische Grundlagen des EMG. Kompendium Schlafmedizin, 7. Aufl. 2004

105. Niewerth HJ: Inaugural-Dissertation: Zentrale Apnoen und perodische Atmung bei Säuglingen mit neurovegetativer Symptomatik in den ersten fünf Lebensmonaten - ein Beitrag zur Risikoerfassung für das Sudden Infant Death Syndrom. Medizinische Fakultät der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 1995; 15
106. Niewerth J, Wiater A: Polysomnographische Untersuchungen für Säuglinge und Kinder - Anleitung für die Laborarbeit. Somnol 2000; 4: 43-52
107. Steinberg R: Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis. UNI-MED Verlag: Bremen, 2. Aufl. 2010
108. Gerhart T, Bancalari E: Chest wall compliance in full-term and premature infants. Acta Paediatr Scand 1980; 69: 359-364
109. Aggarwal R, Singhal A, Deorari AK, Paul VK: Apnea in the Newborn. Indian J Pediatr 2001; 68: 959-962
110. Lee D, Caces R, Kwiatkowski K: Developmental study on types and frequency distribution of short apnea (3 to 15 seconds) in term and preterm infants. Pediatr Res 1987; 22: 344
111. Hunt CE: Ontogeny of Autonomic Regulation in Late Preterm Infants Born at 34-37 Weeks Postmenstrual Age. Semin Perinatol 2006; 30: 73-76
112. Connors G, Hunse C, Carmichael L, Natale R, Richardson B: Control of fetal breathing in the human fetus between 24 and 34 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 932-938
113. Cheung PY, Barrington KJ, Finer NN, Robertson CM: Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with predischarge apnea. Pediatr Pulmonol 1999; 27: 14-20
114. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ: Summary Proceedings From the Apnea-of-Prematurity Group. Pediatrics 2006; 117: 47-51
115. Illingworth TS: Cyanotic attacks in newborn infants. Arch Dis Child 1957; 32: 328-332
116. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ: Apnea Is Associated with Neurodevelopmental Impairment in Very Low Birth Weight Infants. Perinatol 2004; 24: 763-768

117. Parmelee AH, Stern E, Harris MA: Maturation of respiration in prematures and young infants. *Neuropediatrics* 1972; 3: 294-304
118. Albani M, Bentele KHP, Budde C, Schulte FJ: Infant sleep apnea profile: preterm vs term infants. *Eur J Pediatr* 1985; 143: 261-268
119. Brand M, Bigami A: The effect of chronic hypoxia on the neonatal and infantile brain. *Brain* 1969; 92: 233-254
120. Schäfer T, Schäfer D, Schläpke ME: Breathing, transcutaneous blood gases, and CO₂ response in SIDS siblings and control infants during sleep. *American Physiological Society*, 1993; 88-101
121. Ramanathan R: Cardiorespiratory events recorded on home monitors. *J Am Med Ass* 2001; 285: 2199-2207
122. Garg M, Kurzner SI, Bautista DB, Keens TG: Clinically unsuspected hypoxia during sleep and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 81: 635-642
123. Gaultier C: Cardiorespiratory Adaption During Sleep in Infants and Children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 105-117
124. Steinschneider A, Rabuzzi DD: Apnea and airway obstruction during feeding and sleep. *Laryngoscope* 1976; 86: 1359
125. Menon AP, Schefft GL, Thach BT: Apnea associated with regurgitation in infants. *J Pediatr* 1985; 106: 625-629
126. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM: Control of Breathing and Neonatal Apnea. *Biol Neonate* 2005; 87: 288-295
127. Milner AD, Boon AW, Saunders RA, Hopkins IE: Upper airway obstruction and apnoea in preterm babies. *Arch Dis Child* 1980; 55: 22
128. Carlo WA, Miller MJ, Martin RJ: Differential response of upper airway and diaphragmatic activities to airway occlusion in infants. *J Appl Physiol* 1985; 59: 847
129. Kahn A, Grosswasser J, Rebuffat E, Franco P, Dramaix M: Prone or supine body position and sleep characteristics in infants. *Pediatrics* 1993; 91: 1112-1115

130. Frantz ID, Adler SM, Abroms IF: Respiratory response to airway occlusion in infants: sleep state and maturation. *J Appl Physiol* 1976; 41: 634-638
131. Gerhardt T, Bancalari E: Apnea of prematurity: II. Respiratory reflexes. *Pediatrics* 1984; 74: 63-66
132. Lopes FM, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC: Synergistic behaviour of inspiratory muscles after diaphragmatic fatigue in the newborn. *J Appl Physiol* 1981; 51: 547-551
133. Calder NA, Williams BA, Smyth J, Boon AW, Kumar P, Hanson MA: Absence of ventilatory response to alternating breath of mild hypoxia and air in infants who have had bronchopulmonary dysplasia: implications for the risk of sudden infant death. *Pediatr Res* 1994; 35: 677-681
134. Pickens DL, Schefft GL, Storch GA, Thach BT: Characterization of Prolonged Apneic Episodes Associated With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 195-201
135. Brouillette TR, Thach BT, Abu-Osba YK, Wilson SL: Hiccups in infants: Characteristics and effects on ventilation. *J Pediatr* 1980; 96: 219
136. Berterottiere D, D'Allest AM, Dehan M, Gaultier C: Effects of increase in body temperature on the breathing pattern in premature infants. *J Dev Physiol* 1990; 13: 303-308
137. Schlüter B, Buschatz D, Holtmannspötter K, Aksu F, Trowitzsch E: Entwicklung kardiorespiratorischer Parameter bei Kindern drogenabhängiger Mütter. In: Mayer G. (Hrsg.): *Jahrbuch Schlafmedizin in Deutschland* 1996. MMV Medizin Verlag: München, 1997; 68-71
138. Gabriel M, Albani M, Schulte FJ: Apneic spells and sleep states in preterm infants. *Pediatrics* 1976; 57: 142
139. Schäfer T, Schläfke M: Development of CO₂ Sensitivity During Non-REM Sleep in Infants. In: Millis R, Kiwull R, Kiwull-Schöne H (Hrsg.): *Trouth CO. Ventral brainstem mechanisms and control of respiration and blood pressure*. Dekker: New York Basel Hong Kong, 1995; 687-693

140. Patural H, Barthelemy JC, Pichot V, Mazzocchi C, Teyssier G, Damon G, Roche F: Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity. *Clin Auton Res* 2004; 14: 391-395
141. Stokowski LA: A parents' guide to understanding apnea. *Advances in Neonatal Care* 2005; 5: 175-176
142. Dawes GS, Gardner WN, Johnston BM, Walker DW: Breathing in fetal lambs: the effects of brainstem and midbrain transection. *J Physiol* 1983; 335: 535
143. Henderson-Smart DJ: Clinical apnea and brainstem neural function in preterm infants. *N Engl J Med* 1983; 308: 353
144. Fleming PJ, Bryan AC, Bryan MH: Functional immaturity of pulmonary irritant receptors and apnea in newborn preterm infants. *Pediatrics* 1978; 61: 515
145. Larrabee MG, Knowlton GC: Excitation and inhibition of phrenic motor neurons by inflation of the lung. *Am J Physiol* 1946; 147: 90-99
146. Litmanovitz I, Martin RJ, Haxhiu MA, Cattarossi L, Haxhiu-Poskurica BH, Carlo WA: Regulation of expiratory muscles during postnatal development in anesthetized piglets. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2655-2660
147. Herzberg T, Lagercrantz H: Postnatal sensitivity of the peripheral chemoreceptors in newborn infants. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1238-1241
148. Søvik S, Lossius K: Development of ventilatory response to transient hypercapnia and hypercapnic hypoxia in term infants. *Pediatr Res* 2004; 55: 302-309
149. Avery ME, Chernick V, Dutton RE, Permutt S: Ventilatory response to inspired carbon dioxide in infants and adults. *J Appl Physiol* 1963; 18: 895-903
150. Kelly DH, Stellwagen LM, Kaitz E, Shannon DC: Apnea and Periodic Breathing in Normal Full-Term Infants during the First Twelve Months. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 215-219
151. Lagercrantz H: Classical and “new” neurotransmitters during development: some examples from control of respiration. *J Dev Physiol* 1984; 6: 195

152. Xia Y, Haddad GG: Ontogeny and distribution of GABA-A-receptors in rat brainstem regions. *Neuroscience* 1992; 49: 973-989
153. Abu-Shaweesh JM, Dreshaj IA, Haxhiu MA, Martin RJ: Central GABAergic mechanisms are involved in apnea induced by superior laryngeal nerve stimulation in piglets. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1570-1576
154. Alvaro RE, Almeida De V, Kwiatkowski K, Cates D, Kryger M, Rigatto H: A developmental study of the dose-response curve of the respiratory sensory reflex. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1013-1017
155. Levitt GA, Mushin A, Bellmann SI, Harvey DR: Outcome of preterm infants who suffered neonatal apnoeic attacks. *Early Hum Dev* 1988; 16: 224-235
156. Southall DP, Levitt GA, Richards JM: Undetected Episodes Of Prolonged Apnea And Severe Bradycardia in Preterm Infants. *Pediatrics* 1983; 72: 541
157. Shannon DC, Gotay F, Stein IM, Rogers MC, Todres ID, Moylan FMB: Prevention of apnea and bradycardia in low-birthweight infants. *Pediatrics* 1975; 55: 589-594
158. Muttit SC, Finer NN, Tierney AJ, Rossmann J: Neonatal apnoe: diagnosis by nurse versus computer. *Pediatrics* 1988; 82: 713-720
159. Hunt CE: Sudden infant death syndrome. Brouillette RT, Hunt CE Beckerman RC (Hrsg.): *Respiratory Control Disorders in Infants & Children*. Williams & Wilkins: Baltimore, 1992; 190-211
160. Cohen G, Xu C, Henderson-Smart DJ: Ventilatory response of the sleeping newborn to CO₂ during normoxic rebreathing. *J Appl Physiol* 1991; 71: 168-174
161. Berterottière D, D'Allest AM, Dehan M, Gaultier C: Effects of increase in body temperature on the breathing pattern in premature infants. *J Dev Physiol* 1990; 13: 303-308
162. Orem J: Neuronal mechanisms of respiration in REM sleep. *Sleep* 1980; 3: 251-267
163. Scher MA, Guthrie RD, Krieger D, Sun M, Scabassi R: Maturation aspects of sleep from birth through early childhood. In: Brouillette RT, Hunt CE,

- Berckerman RC (Hrsg.): Respiratory Control Disorders in Infants and Children. Williams & Wilkins: Baltimore, 1992; 89-111
164. Baldwin DN, Suki B, Pillow JJ, Roiha HL, Minocchieri S, Frey U: Effect of sighs on breathing memory and dynamics in healthy infants. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1830–1839
 165. Schlüter B, Buschatz D, Trowitzsch E, Andler W: Obstruktive Apnoen und periodische Atmung bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993; 141: 805-812
 166. Bland RD, Nielson DW: Developmental changes in lung epithelial ion transport and liquid movement. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 373-394
 167. Lagercrantz H, Rane A, Tunell R: Plasma concentration-effect relationship of theophyllin in treatment of apnea in preterm infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 65-68
 168. Perlman JM, Volpe JJ: Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics* 1985; 76: 333-338
 169. Hodgman JE, Gonzalez F, Hoppenbrouwers T, Cabal L: Apnea, transient episodes of bradycardia, and periodic breathing in preterm infants. *Am J Dis Child* 1990; 144: 54-57
 170. Miller MJ, Carlo WA, Martin RJ: Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 106: 91-94
 171. Cunningham DJC, Robbins PA, Wolff CB: Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO₂ and O₂ and in arterial pH. In: Fishman AP (Hrsg.): *Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System*. American Physiological Society: Bethesda, 1986; 475-528
 172. Archibald HL: Sudden unexplained death in childhood – can it be prevented? *Arch Pediatr* 1942; 59: 57-61
 173. Chaux de la R: Schlafmedizin. In: Griesse M, Nicolai T (Hrsg.): *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Diagnostik*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2011; 319-328

174. Schulze F, Moisa R: Polysomnographie. unter: <http://www.med.uni-marburg.de/mta-schule/f032000/polysom.pdf> (abgerufen am 06.05.2011)
175. Marlot D: Recherches sur le controle nerveux de la respiration chez le chaton. University of Pierre and Marie Curie, Paris, 1976; 128
176. Glotzbach SF, Baldwin RB, Lederer BA, Tansey PA, Ariagno RL: Periodic Breathing in preterm infants: incidence and characteristics. Pediatrics 1989; 84: 785-792
177. Shannon DC, Carley DW, Kelly DH: Periodic breathing: Quantitative analysis and clinical description. Pediatr Pulmonol 1988; 4: 98-102
178. Buschatz D, Schlüter B, Trowitzsch E: Atmungsverhalten von Säuglingen im Schlaf - eine Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand anhand eigener Untersuchungsreihen. Somnol 2007; 11: 3-8
179. American Academy of Sleep Medicine (Hrsg.): Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen. Steinkopff Verlag: Darmstadt, 2008; 55-56

Anhang

Signifikanzprüfung

BGA bis 26. SSW

EGA 30.-36./ ab 51. SSW

Statistik für Test^{a,b}

	MaxA	MedA	Index	AbsA
Chi-Quadrat	8,066	4,684	15,399	15,399
df	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	,045	,196	,002	,002

EGA 30.-36./ 37.-43. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	Index	AbsA
Mann-Whitney-U	15,000	28,000	6,000	6,000
Wilcoxon-W	81,000	94,000	72,000	72,000
Z	-2,138	-,958	-2,943	-2,943
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,032	,338	,003	,003
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,035 ^a	,375 ^a	,002 ^a	,002 ^a

EGA 37.-43./ 44.-50. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	Index	AbsA
Mann-Whitney-U	15,000	9,000	12,000	12,000
Wilcoxon-W	21,000	15,000	18,000	18,000
Z	-,236	-1,179	-,701	-,701
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,814	,238	,484	,484
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,885 ^a	,291 ^a	,555 ^a	,555 ^a

EGA 44.-50./ ab 51.SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	Index	AbsA
Mann-Whitney-U	3,500	4,500	,000	,000
Wilcoxon-W	9,500	10,500	6,000	6,000
Z	-,443	,000	-1,964	-1,964
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,658	1,000	,050	,050
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,700 ^a	1,000 ^a	,100 ^a	,100 ^a

BGA 27.-29. SSW

EGA 30.-36./ ab 51. SSW

Statistik für Test^{a,b}

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Chi-Quadrat	5,427	7,367	13,696	13,659
df	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	,143	,061	,003	,003

EGA 30.-36./ 37.-43. SSW

Statistik für Test^a

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	367,500	368,000	383,500	389,000
Wilcoxon-W	643,500	1071,000	659,500	665,000
Z	-,884	-,877	-,639	-,555
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,377	,380	,523	,579

EGA 37.-43./ 44.-50. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AlIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	26,000	10,000	30,000	22,000
Wilcoxon-W	36,000	20,000	40,000	32,000
Z	-1,370	-2,474	-1,092	-1,638
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,171	,013	,275	,101
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,191 ^a	,011 ^a	,303 ^a	,111 ^a

EGA 44.-50./ ab 51.SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AlIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	8,500	4,000	6,000	8,000
Wilcoxon-W	18,500	14,000	34,000	36,000
Z	-1,051	-1,898	-1,512	-1,134
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,293	,058	,131	,257
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,315 ^a	,073 ^a	,164 ^a	,315 ^a

BGA 30.-32. SSW

EGA 30.-36./ ab 51. SSW

Statistik für Test^{a,b}

	MaxA	MedA	AlIndex	AbsA
Chi-Quadrat	23,180	17,714	29,126	30,703
df	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	,000	,001	,000	,000

EGA 30.-36./ 37.-43. SSW

Statistik für Test^a

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	719,500	707,500	722,000	683,000
Wilcoxon-W	1215,500	1203,500	1218,000	1179,000
Z	-3,228	-3,309	-3,202	-3,467
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001	,001	,001	,001

EGA 37.-43./ 44.-50. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	53,000	80,500	49,000	53,000
Wilcoxon-W	81,000	108,500	77,000	81,000
Z	-2,100	-1,058	-2,241	-2,090
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,036	,290	,025	,037
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,036 ^a	,299 ^a	,024 ^a	,036 ^a

EGA 44.-50./ ab 51.SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	11,500	9,000	17,000	17,000
Wilcoxon-W	39,500	37,000	45,000	45,000
Z	-1,367	-1,729	-,571	-,571
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,172	,084	,568	,568
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,181 ^a	,101 ^a	,628 ^a	,628 ^a

EGA 33.-35. SSW**EGA 30.-36./ ab 51. SSW****Statistik für Test^{a,b}**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Chi-Quadrat	27,394	19,258	39,161	39,616
df	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	,000	,000	,000	,000

EGA 30.-36./ 37.-43. SSW**Statistik für Test^a**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	2507,500	2325,500	2085,500	2081,000
Wilcoxon-W	4277,500	4095,500	3855,500	3851,000
Z	-1,200	-1,872	-2,751	-2,768
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,230	,061	,006	,006

EGA 37.-43./ 44.-50. SSW**Statistik für Test^a**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	154,500	258,500	126,000	125,500
Wilcoxon-W	307,500	411,500	279,000	278,500
Z	-4,337	-3,037	-4,681	-4,687
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,002	,000	,000

EGA 44.-50./ ab 51.SSW**Statistik für Test^b**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	9,000	16,000	24,000	23,000
Wilcoxon-W	162,000	169,000	177,000	176,000
Z	-1,755	-1,009	-,159	-,265
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,079	,313	,874	,791
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,093 ^a	,358 ^a	,921 ^a	,842 ^a

EGA ab 36. SSW**EGA 37.-43./ ab 51. SSW****Statistik für Test^{a,b}**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Chi-Quadrat	4,325	1,624	5,503	4,585
df	2	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	,115	,444	,064	,101

EGA 37.-43./ 44.-50. SSW**Statistik für Test^a**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	1760,000	1959,000	2134,000	2101,500
Wilcoxon-W	2888,000	3087,000	3262,000	3229,500
Z	-2,138	-1,279	-,524	-,664
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,033	,201	,600	,507

EGA 44.-50./ ab 51.SSW**Statistik für Test^a**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	858,000	881,000	752,000	788,000
Wilcoxon-W	1986,000	2009,000	1655,000	1691,000
Z	-1,064	-,873	-1,931	-1,635
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,287	,383	,053	,102

EGA 30.-36. SSWBGA bis 26./ 27.-29. SSW**Statistik für Test^b**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	101,000	124,000	50,000	54,000
Wilcoxon-W	804,000	827,000	753,000	757,000
Z	-,920	-,177	-2,551	-2,423
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,358	,859	,011	,015
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,377 ^a	,875 ^a	,009 ^a	,014 ^a

BGA 27.-29./ 30.-32. SSW**Statistik für Test^a**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	1324,500	1246,500	1179,500	1180,000
Wilcoxon-W	2027,500	1949,500	1882,500	1883,000
Z	-,607	-1,080	-1,483	-1,480
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,544	,280	,138	,139

BGA 30.-32./ 33.-35.SSW**Statistik für Test^a**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	3636,500	3523,000	3340,000	3335,000
Wilcoxon-W	6639,500	6526,000	6343,000	6338,000
Z	-,182	-,530	-1,087	-1,103
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,855	,596	,277	,270

BGA bis 26./ 33.-35. SSW

Statistik für Test^{a,b}

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Chi-Quadrat	1,333	2,423	10,028	9,334
df	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	,721	,489	,018	,025

EGA 37.-43. SSW

BGA bis 26./ 27.-29. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	98,500	80,500	107,500	107,000
Wilcoxon-W	164,500	146,500	173,500	173,000
Z	-1,035	-1,704	-,699	-,718
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,301	,088	,484	,473
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,308 ^a	,091 ^a	,490 ^a	,490 ^a

BGA 27.-29./ 30.-32. SSW

Statistik für Test^a

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	292,000	208,000	322,500	298,000
Wilcoxon-W	788,000	704,000	818,500	794,000
Z	-1,132	-2,604	-,595	-1,023
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,258	,009	,552	,306

BGA 30.-32./ 33.-34. SSW

Statistik für Test^a

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	597,000	618,500	657,000	626,000
Wilcoxon-W	1093,000	1114,500	1153,000	1122,000
Z	-2,704	-2,520	-2,187	-2,450
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,007	,012	,029	,014

BGA 33.-35./ ab 36. SSW

Statistik für Test^a

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	2729,500	2469,000	1764,500	1841,500
Wilcoxon-W	7385,500	4239,000	6420,500	6497,500
Z	-,379	-1,340	-3,934	-3,650
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,705	,180	,000	,000

BGA bis 26./ ab 51. SSW

Statistik für Test^{a,b}

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Chi-Quadrat	10,370	15,084	17,814	15,747
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,035	,005	,001	,003

EGA 44.-50. SSWBGA bis 26./ 27.-29. SSW**Statistik für Test^b**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	5,500	4,000	6,000	5,000
Wilcoxon-W	15,500	14,000	16,000	15,000
Z	-,178	-,734	,000	-,354
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,858	,463	1,000	,724
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,857 ^a	,629 ^a	1,000 ^a	,857 ^a

BGA 27.-29./ 30.-32. SSW**Statistik für Test^b**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	9,500	13,500	10,000	10,000
Wilcoxon-W	37,500	23,500	38,000	38,000
Z	-,852	-,095	-,756	-,756
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,394	,924	,450	,450
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,412 ^a	,927 ^a	,527 ^a	,527 ^a

BGA 30.-32./ 33.-35. SSW**Statistik für Test^b**

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	44,500	50,500	52,000	53,000
Wilcoxon-W	72,500	78,500	80,000	81,000
Z	-,957	-,574	-,476	-,413
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,339	,566	,634	,680
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,349 ^a	,576 ^a	,664 ^a	,710 ^a

BGA 33.-35./ ab 36. SSW

Statistik für Test^a

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	200,500	209,000	263,000	241,000
Wilcoxon-W	353,500	362,000	416,000	394,000
Z	-3,042	-2,902	-2,075	-2,409
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002	,004	,038	,016

BGA bis 26./ ab 36. SSW

Statistik für Test^{a,b}

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Chi-Quadrat	14,702	17,565	5,990	7,604
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,005	,002	,200	,107

EGA ab 51

BGA bis 26./ 27.-29. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	5,500	5,000	6,000	5,000
Wilcoxon-W	15,500	15,000	16,000	15,000
Z	-1,644	-1,705	-1,512	-1,701
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,100	,088	,131	,089
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,109 ^a	,109 ^a	,164 ^a	,109 ^a

BGA 27.-29./ 30.-32. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	16,000	18,500	19,000	20,000
Wilcoxon-W	37,000	39,500	47,000	48,000
Z	-,722	-,361	-,286	-,143
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,470	,718	,775	,886
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,534 ^a	,731 ^a	,836 ^a	,945 ^a

BGA 30.-32./ 33.-35. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	6,500	7,500	7,000	7,000
Wilcoxon-W	27,500	13,500	28,000	28,000
Z	-,674	-,392	-,516	-,516
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,500	,695	,606	,606
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,548 ^a	,714 ^a	,714 ^a	,714 ^a

BGA 33.-35./ ab 36. SSW

Statistik für Test^b

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Mann-Whitney-U	57,500	43,000	59,500	52,000
Wilcoxon-W	63,500	49,000	65,500	58,000
Z	-,251	-,912	-,159	-,501
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,802	,362	,873	,617
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,814 ^a	,393 ^a	,881 ^a	,651 ^a

BGA bis 26./ ab 36. SSW

Statistik für Test^{a,b}

	MaxA	MedA	AIndex	AbsA
Chi-Quadrat	8,235	7,075	7,731	9,288
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,083	,132	,102	,054

Thesen

1. Die kardiorespiratorische Stabilität steigt mit einer Zunahme des Geburtsalters (BGA).
2. Die höchsten Werte der gemessenen Parameter ergeben sich für die kleinsten Frühgeborenen.
3. Als ausschlaggebender Parameter für eine Abnahme der Apnoehäufigkeit und -schwere kristallisiert sich das zunehmende postnatale Alter heraus.
4. Das postnatale Alter hat sogar einen größeren Einfluss als das eigentliche Geburtsalter.
5. Frühgeborene und Reifgeborene zeigen einen ähnlichen chronologischen und qualitativen Verlauf in der Entwicklung einer stabilen Atemfunktion.
6. Ab einem Untersuchungszeitpunkt (EGA) > 44. Woche gibt es kaum noch Unterschiede in der kardiorespiratorischen Stabilität von kleinen und größeren Frühgeborenen sowie Reifgeborenen.
7. Ab dem Untersuchungszeitpunkt der 52. Woche finden sich zwischen allen untersuchten Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede mehr.
8. Zum errechneten physiologischen Geburtstermin sind die Frühgeborenen noch kardiorespiratorisch instabiler als die Reifgeborenen unseres Referenzkollektivs.
9. Scheinbar gibt es, unabhängig vom Geburtsalter, bei allen Kindern nach der Geburt eine Art „Adaptationsphase“. Diese dauert etwa 6 Wochen.
10. Nach Ablauf der ersten 6 postnatalen Wochen kommt es zunächst zu keiner weiteren signifikanten Abnahme der gemessenen Parameter.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet habe.

Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den 08.03.2012

Elisabeth Arndt

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Elisabeth Arndt
Geburtsdatum: 21.07.1986
Geburtsort: Rostock
Familienstand: ledig
Wohnort: Fritz-Reuter-Straße 14
18057 Rostock
Nationalität: deutsch

Schulbildung

08/1992 – 06/1996 Grundschule Mirow
08/1996 – 06/2000 Schlossgymnasium Mirow
08/2000 – 06/2004 Gymnasium Carolinum Neustrelitz

Beruflicher Werdegang

10/2004 – 10/2010 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
10/2006 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2010 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 01/2011 Vortragstätigkeit bei „MedPrevio“ Rostock, Ernährungsmedizin
07/2011 – 12/2011 Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für
Allgemeinmedizin in der Abteilung Allgemein-, Viszeral- und
Gefäßchirurgie des Klinikum Südstadt Rostock
seit 01/2012 Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für
Allgemeinmedizin in der Abteilung Innere Medizin des
Klinikum Südstadt Rostock

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. P. Clemens und Herrn Dr. med. O. Kannt, Chefärzte der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der HELIOS Kliniken Schwerin, gilt mein Dank die freundliche Überlassung des Themas und für die Betreuung.

Ebenso möchte ich Frau Dipl.-Math. Helga Krentz für die kritische Prüfung des statistischen Teils der Arbeit herzlich danken.

Ich danke allen Kindern und ihren Eltern, die an dieser Untersuchungsreihe teilgenommen haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und den Beistand.